

THÈSE 726
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

V. KATCHOURA (Caciura)

Né le 17 Janvier 1899, à Kichineff (Bessarabie).

Étude clinique et expérimentale
du traitement de la maladie de Vaquez
par la phénylhydrazine
(chlorhydrate et acétylphénylhydrazine)

Président : M. CLERC, Professeur.

136

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

V. KATCHOURA (Caciura)

Né le 17 Janvier 1899, à Kichineff (Bessarabie).

Étude clinique et expérimentale du traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine (chlorhydrate et acétylphénylhydrazine)

Président : M. CLERC, Professeur.



FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN. M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET

Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale et orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeur sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOIGNOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BEZANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD. Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN.. .. Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neuro-psychiatrie.
 MOREAU..... Pathologie médicale.
 MOULONGUET. . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le Service des Examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LÉROUX. Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	BROCC.	Clinique chirurgicale. (suite)
ALAJOUANINE ..		CADENAT	
AUBERTIN		GATELLIER ...	
BRULE		HEITZ-BOYER..	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT. ...		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	Clinique obstétricale.
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL-		GUÉNIOT.	
LERY-RADOT .		LE LORIER....	
SÉZARY.		LEVY-SOLAL ..	
BASSET	Clinique chirurgicale.	METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME ET A MON ENFANT

A Monsieur le Professeur CLERC,

*qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A mes Maîtres Messieurs H. VAQUEZ et M. MOUQUIN,

qui ont bien voulu m'inspirer le sujet de ce travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS,

dont je fus l'externe ou l'interne:

MM. le Professeur Agrégé Raoul BOULIN.

faible hommage de ma grande reconnaissance.

le Docteur Georges FAROY.

le Professeur M. LAIGNEL-LAVASTINE.

le Docteur Gaston MILIAN.

le Docteur Jules RENAULT.

le Docteur Paul SAINTON.

le Professeur H. VAQUEZ.

A MES MAITRES

MM. les Docteurs J. BEZANÇON, P. CHEVALLIER,

R. LARGEAN, Ch. LEJARD et G. ROUHIER.

A MES CONFERENCIERS D'INTERNAT

MM. le Docteur Pierre BOURGEOIS et

le Docteur Henri REDON,

*qui, avec une affectueuse sollicitude, ont
guidé mes premiers pas dans la médecine.*

INTRODUCTION

L'idée d'apporter une modeste contribution à la question du traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine nous est venue à la suite de l'observation d'un malade. Chez ce malade, l'action de la phénylhydrazine a été si heureuse et si incontestable qu'elle nous a profondément frappé.

En 1928, nous avons connu cet homme, déjà âgé de 64 ans, malheureux, souffrant horriblement de la tête et des jambes, complètement inactif, ne pouvant presque plus marcher. Aujourd'hui, grâce à la phénylhydrazine, il va et vient, a repris depuis cinq ans son activité sociale et, malgré ses 70 ans, effectue seul de longs et fatigants voyages à l'étranger.

Depuis, nous avons vu d'autres malades atteints d'érythémie; les uns ont été soignés par MM. Vaquez et M. Mouquin dans l'ancien service de cardiologie de la Pitié; d'autres observations nous ont été obligeamment communiquées par M. Mouquin et Plichet; tous ces érythémiques ont été plus ou moins améliorés par la phénylhydrazine.

La plupart ont été traités par le chlorhydrate; les trois derniers seulement ont pris de l'acétylphénylhydrazine. L'administration de ce dernier dérivé de l'hydrazine en France est toute récente, elle y fut introduite par nos maîtres MM. Vaquez et Mouquin. Nous tenons à leur adresser ici l'expression de notre très sincère affection et nos plus vifs remerciements pour nous avoir aidé de leurs conseils inspirés par de nombreuses années d'expérience et d'observation sur un traitement qu'ils ont tout particulièrement étudié.

Nous prions également M. le Professeur agrégé P. Gley d'accepter nos très sincères remerciements d'avoir bien voulu nous accueillir dans son laboratoire de physiologie et guider dans notre travail expérimental.

Dans la partie clinique de notre travail, nous étudierons l'action de la phénylhydrazine sur l'aspect morphologique du sang des érythrémiques, l'effet toxique qu'elle peut provoquer chez certains malades, le mode de traitement et la posologie de la drogue, ses contre-indications, les résultats que l'on peut espérer obtenir de cette thérapeutique. Nous tâcherons de comparer, dans la mesure du possible, les effets obtenus chez certains malades avec le chlorhydrate, chez d'autres avec l'acétylphénylhydrazine.

Dans la partie expérimentale, nous rappellerons rapidement les travaux de nombreux auteurs français et étrangers qui ont étudié l'action déglobulisante de la phénylhydrazine sur le sang de l'animal et ferons un exposé des résultats de nos recherches personnelles sur l'action anémiant du chlorhydrate et de l'acétylphénylhydrazine sur les lapins et sur les rats. Nous avons entrepris ces recherches sur les conseils de nos maîtres M. Vaquez et M. Mouquin, pour savoir si l'on pouvait confirmer expérimentalement ce que certains auteurs, notamment Bodansky-Meyer, Brown et Giffin, Marr et Brindley, Falconer, Ston, Harris, ont pu constater en clinique, à savoir que l'acétylphénylhydrazine, moins altérable que le chlorhydrate, et, surtout, moins toxique, peut donner des résultats thérapeutiques aussi favorables que celui-ci.

Ces avantages, s'ils existent réellement, devraient faire substituer en pratique l'acétylphénylhydrazine au chlorhydrate, accusé de donner des accidents qui peuvent être graves si la drogue n'est pas employée avec une extrême prudence. C'est la question que se posaient MM. Vaquez et Mouquin dans leur récent article paru dans la *Presse Médicale* et que nous avons essayé de résoudre.

ETUDE CLINIQUE

L'érythrémie

La maladie de Vaquez, décrite par l'auteur en 1892, et appelée érythrémie par Turck, est une polyglobulie primitive, relevant de la formation des globules rouges par la moelle osseuse en quantité exagérée. Lutembacher l'a dénommée, dans sa thèse de 1911, « polyglobulie myélogène primitive et chronique ».

Après un début insidieux mal caractérisé, l'érythrémie se révèle en général à l'âge adulte par trois symptômes cardinaux :

1° La coloration anormale érythrosique des téguments, surtout de la face et des mains, coloration rouge des muqueuses. Cette érythrose s'accompagne très souvent de la dilatation des veines sous-cutanées et des veines du fond d'œil;

2° La splénomégalie, variable suivant l'ancienneté de la maladie; parfois elle est douloureuse d'une façon intermittente;

3° Au point de vue hématologique, augmentation persistante du nombre des hématies qui peut varier de 6 à 10 millions et même dépasser ce chiffre; l'hyperhémoglobinémie est de règle; la polyglobulie s'accompagne fréquemment d'une leucocytose à 12, 15 ou 20 mille avec polynucléose et légère éosinophilie.

Au point de vue subjectif, les malades accusent surtout de la céphalée et des douleurs aux membres, principalement aux membres inférieurs et aux extrémités. A côté de ce trouble principal, on peut observer des phénomènes accessoires traduisant la pléthore des viscères: troubles dyspeptiques, éblouissements, lassitude générale, fatigabilité rapide, somnolence, bouffées de chaleur...

Une fois installée, l'érythrémie évolue par poussées successives vers la terminaison fatale en un à dix ans. Celle-ci survient progressivement par augmentation des phéno-

mènes de stase avec dyspnée, somnolence, apathie et coma, ou rapidement par une des nombreuses complications: hémorragie ou thrombose artérielle ou veineuse, accidents cérébraux, maladie intercurrente, tuberculose pulmonaire ou splénique, leucémie myéloïde, etc...

De nombreux traitements ont été essayés sans grands résultats: quinine, arsenic, iode, hypophyse, etc... Puis, les extraits de rate (Holländer), les petites saignées répétées, les inhalations d'oxygène (Bence, Koranyi), la splénectomie, le benzol, le thorium-X, etc...

Cependant, on trouve des observations où les malades ont été améliorés par certains de ces traitements. L'inconvénient en était toujours le même: si le médicament était inoffensif pour la vie du malade, comme les saignées, il ne donnait pas de résultats ou ceux-ci étaient d'une durée éphémère; si, au contraire, le médicament était actif, comme le benzol, il présentait des dangers pour l'avenir de celui qui l'absorbait.

Lorsqu'on a commencé à employer la radiothérapie, des observations enthousiastes ont été publiées; on a vu des améliorations de très longue durée avec un nombre de globules rouges qui se maintenait aux environs de la normale; mais d'autres, plus nombreuses, publiées vraisemblablement un certain temps après la fin du traitement, sont venues pour apprendre que, souvent, l'amélioration n'a qu'une durée assez restreinte et que la maladie reprend sa marche très peu de temps après l'irradiation; d'autres auteurs ont signalé des cas dans lesquels la radiothérapie n'a donné aucun résultat; certains ont observé une aggravation de l'érythrémie (cas récent de Duvoir et Bernard) ou même des complications (anémie, leucémie) qu'ils attribuaient ou non aux rayons X (Detré, Klumpp et Hertig, Zimmermann).

On pratiquait l'irradiation de la rate seule ou l'irradiation associée des épiphyses et de la rate. Récemment, Marchal a préconisé l'irradiation générale (Société française d'Hématologie, 5 mars 1935), dont il a signalé les heureux résultats, mais ceux-ci sont de constatation beaucoup trop récente pour qu'il soit possible de les regarder comme définitifs.

Nous ne pensons pas que tous les incidents survenus à la

suite de l'emploi des rayons X étaient occasionnés par cette thérapeutique et nous aurons l'occasion de voir au cours de ce travail que les mêmes incidents ont été observés chez les érythrémiqes traités par la phénylhydrazine et chez ceux qui ne l'ont été ni par l'un ni par l'autre de ces agents thérapeutiques. Disons, cependant, que tous les deux sont aussi dangereux si l'on ne sait pas les manier convenablement. De là découle déjà le premier avantage de la thérapeutique par la phénylhydrazine; elle peut être dirigée par tout praticien renseigné et prudent; elle ne nécessite pas l'intervention d'un spécialiste et des frais aussi élevés que les rayons X.

Enfin, la phénylhydrazine est un destructeur électif des globules rouges qui va droit au but sans provoquer de modifications durables et sérieuses dans l'activité de la moelle osseuse; l'irradiation locale à fortes doses de la rate et des épiphyses peut y déterminer des changements considérables dans le sens d'hyper ou d'hypoplasie qui pourront avoir pour conséquence des troubles graves des hémato et de leucopoïèse.

Ce sont ces considérations qui nous ont dicté de donner la préférence à la phénylhydrazine dans le traitement de la maladie de Vaquez.

La phénylhydrazine

La phénylhydrazine appartient à la série aromatique des amines ($C^6H^5-NH-NH^2$); c'est une base, dérivé phénolé de l'hydrazine, très voisine par sa formule de l'antipyrine. On l'employait d'ailleurs autrefois en Allemagne, sous la forme de pyrodine, comme antipyrétique. La pyrodine n'est en réalité que l'acétylphénylhydrazine qui, avec le chlorhydrate de phénylhydrazine, représente les deux dérivés de la phénylhydrazine base employés en thérapeutique de la maladie de Vaquez.

La phénylhydrazine base est un liquide incolore, huileux, devenant jaunâtre par altération à l'air, très peu soluble dans l'eau, très toxique. Ses sels sont bien cristallisés. Le chlorhydrate et l'acétylphénylhydrazine sont moins toxiques que la base dont ils dérivent, mais leurs solutions aqueuses se décomposent rapidement à l'air, sur-

tout celle du chlorhydrate. Aussi, emploie-t-on en thérapeutique les dérivés cristallisés assez stables que l'on administre en cachets ou en capsules.

Par oxydation, le noyau benzolique du produit est mis en liberté et c'est vraisemblablement cette réaction qui confère à la phénylhydrazine des pouvoirs globulicides *in vivo*. *In vitro*, en présence de sang, la phénylhydrazine décomposerait l'hémoglobine en pigment et protéine par réduction.

Le chlorhydrate de phénylhydrazine est connu depuis longtemps par les expérimentateurs et les cliniciens. Depuis Hoppe-Seyler et Georg qui, en 1884, l'utilisaient pour les anémies expérimentales du chien, Tallquist, Kükman, Wells, Hayashi, Long, Arrak, Barker, Giffin, Allen, Owen, etc..., plus récemment Bratley, Burroughs, Fiessinger et Laur, Lande, Dervillé et Challier, Bodansky, Marr et Brindley, etc..., ont étudié les réactions produites dans le sang des animaux par ce dérivé.

Le nombre d'observations cliniques où il était administré à des érythrémiqes ne se compte plus. Eppinger et Kloss les premiers l'employèrent dans le traitement de l'érythémie en 1918. En 1929, Rivoire a compté déjà près de cent observations.

Quant à l'acétylphénylhydrazine, depuis que l'on a essayé de l'employer comme antipyrétique et que Tallquist étudia ensuite son action sur l'animal, peu de choses ont été faites jusqu'à ces dernières années; ce n'est qu'en 1932-1934 que sont publiés en Amérique les premiers travaux importants, dont une étude expérimentale de Bodansky, Marr et Brindley et des observations des malades que Falconer, Stone, Harris et Bodansky (1934) soignaient par l'acétylphénylhydrazine. Vaquez et Mouquin essaient ce produit sur quelques érythrémiqes et ce sont les observations toutes récentes de leurs malades que nous aurons l'honneur de résumer dans ce travail.

Action de la phénylhydrazine sur la morphologie du sang des érythrémiqes

Dans leur ensemble, les modifications qui se produisent dans le sang des érythrémiqes traités par le chlorhydrate

et l'acétylphénylhydrazine sont les mêmes; une certaine différence pourra être observée dans les détails de leur action thérapeutique.

Chez un polyglobulique qui suit un traitement méthodique par la phénylhydrazine, le chiffre des globules rouges s'abaisse par étapes successives à partir du jour où la drogue se trouve en quantité suffisante pour provoquer un certain degré d'hémolyse; suivant la quantité de produit absorbée, son action commence plus ou moins tôt; cela dépend aussi des cas individuels, il y a des malades dont le nombre des hématies reste stationnaire avec des doses de 5 et 10 cgr. pendant une dizaine de jours et ne commence à diminuer qu'après l'absorption quotidienne de 15, 20 ou même 25 cgr. Dans les cas moyens, le début de l'hémolyse commence 4 à 8 jours après le début du traitement, mais il n'y a aucune limite précise et c'est pourquoi il faut surveiller le malade, surtout au début, par des numérations globulaires fréquentes (2 à 3 par semaine).

Cette surveillance permet d'ailleurs de prévoir la première chute globulaire, car, dans la grande majorité des cas, elle est précédée de très près par une montée leucocytaire très nette. La leucocytose peut être quelquefois très discrète ou apparaître plus tardivement, mais c'est rare. Il est rare aussi qu'elle soit très élevée; dans les cas moyens, elle est de 15 à 25 mille. Il semble bien qu'elle est, en partie, en rapport avec l'intensité du traitement. Plusieurs explications ont été données pour l'expliquer. Comme c'est essentiellement une polynucléose avec, souvent, quelques myélocytes, nous sommes d'accord avec Owen pour la considérer comme une conséquence de l'hyperplasie des organes myéloïdes qui est très forte au cours du traitement par la phénylhydrazine.

Il est plausible d'admettre que, si la phénylhydrazine atteint surtout les hématies, les polynucléaires, fabriquées par la moelle simultanément avec les hématies de secours ou réticulocytes, augmentent de nombre.

On a encore très peu étudié la question de réticulocytes du sang des érythrémiqes. Il est certain que leur pourcentage par rapport au nombre des hématies normales s'élève à mesure que se poursuit l'action hémolysante de la phénylhydrazine. Mais leur nombre n'atteint pas les

chiffres que l'on observe dans les anémies expérimentales où les animaux reçoivent, proportionnellement à leur poids, des doses très fortes du toxique.

Falconer a vu chez un malade 8 % des réticulocytes au moment où la dose totale du produit (chlorhydrate de phénylhydrazine) absorbée était de 1 gr. 40; ce pourcentage diminuait et la réticulocytose devenait rapidement normale lorsqu'on supprimait le médicament (0,5 à 2 %).

En même temps que les réticulocytes, apparaissent d'autres signes de rénovation sanguine: polychromatophilie, anisocytose, poïkilocytose; on constate la présence de normoblastes et, quelquefois, des mégalo blastes.

Le nombre des plaquettes sanguines est variable, et les auteurs ne sont pas d'accord sur cette question; les uns l'ont vu très augmenté, d'autres diminué, d'autres enfin n'en ont vu aucune modification.

Le taux de l'hémoglobine diminue toujours, mais cette diminution n'est que grossièrement parallèle à celle des hématies. La viscosité sanguine diminue parfois considérablement; un cas intéressant a été publié récemment par Duvoir et J. Bernard.

Parallèlement à ces modifications hématologiques, on observe des modifications dans l'état du malade; au début de l'hémolyse et pendant que celle-ci se poursuit, il se plaint d'être fatigué, éprouve quelques malaises passagers. A l'examen, on trouve la diminution de la teinte érythro-sique des téguments et des muqueuses, souvent un peu de subictère des conjonctives; les urines sont d'un brun parfois noirâtre; elles peuvent contenir de l'urobiline en petites quantités; on observe rarement une bilirubinémie passagère; on a trouvé que le taux de la cholestérine est plus élevé que normalement; la résistance globulaire serait augmentée (Mackay).

Les quelques troubles qu'accuse le malade pendant la période active du traitement ne sont que très passagers; ils disparaissent le plus souvent au moment où le taux des hématies atteint un chiffre voisin de 5 millions et sont remplacés par une sensation de bien-être; les signes gênants qui étaient dus à la polyglobulie: céphalée, douleurs dans les extrémités, vertiges, bouffées de chaleur, etc..., dimi-

nuent considérablement et souvent disparaissent complètement.

A l'examen, l'érythrose régresse, à moins qu'elle ne soit trop ancienne avec néoformations capillaires qui entretiennent une vascularisation exagérée.

On observe également la diminution de la splénomégalie, sauf dans les cas anciens qui ont eu le temps de déterminer une sclérose importante. Le foie peut s'hypertrophier légèrement d'une façon passagère, mais cette hépatomégalie n'a aucune suite fâcheuse si la phénylhydrazine a été employée à des doses thérapeutiques habituelles que nous verrons plus loin et si l'organe en question n'avait aucune tare antérieure au traitement.

On a constaté quelquefois une diminution de la tension artérielle, mais ce phénomène est loin d'être constant.

Si le traitement est conduit correctement, on n'observe aucun incident fâcheux pendant toute la durée de la cure. Les petits malaises se dissipent et laissent le malade avec un taux de globules normal ou voisin de la normale et débarrassé de phénomènes dont il se plaignait avant le traitement et qui n'étaient dus qu'à sa polyglobulie.

On a signalé cependant des incidents, voire même des accidents mortels, survenant au cours du traitement. Le plus souvent il s'agissait dans ces cas ou de malades qui n'étaient pas surveillés de près pendant la cure, qui ont pris des doses trop fortes de médicament, ou bien de malades chez lesquels on aurait pu, en les examinant soigneusement avant le début du traitement, déceler une raison pour contre-indiquer celui-ci.

La phénylhydrazine est, en effet, un médicament toxique qui peut donner lieu à des accidents très sérieux à des doses un peu fortes chez l'homme à organes sains, à des doses habituelles ou même inférieures chez un taré du foie ou d'un autre organe important.

C'est pourquoi tous les érythrémiques ne sont pas justiciables de la phénylhydrazine.

Contre-indications au traitement par la phénylhydrazine

Les contre-indications formelles sont dictées par plusieurs raisons.

1. — *L'âge du malade* trop avancé, en se rappelant qu'il y a des vieillards qui sont encore jeunes à 75 ans et des quinquagénaires avec des organes usés. Nous pensons qu'il faut s'abstenir de faire un traitement actif par la phénylhydrazine après 70 ans, même si le foie, le cœur et les reins sont encore bien conservés. Il ne faut pas oublier, en effet, qu'au cours de ce traitement il y a toujours une réaction de l'appareil hématopoiétique; c'est même, à notre avis, une condition indispensable pour que la phénylhydrazine puisse être bien tolérée. Or, chez les sujets âgés, l'appareil en question fonctionne souvent très mal, et le danger d'une chute brutale des hématies, voire d'anémie mortelle, est toujours à craindre.

2. — *Le stade évolutif de l'érythémie* est à considérer également lorsqu'on a l'intention de mettre un malade au traitement par la phénylhydrazine.

Les vieilles polyglobulies, en effet, résistent davantage au médicament et donnent des accidents plus facilement que les récentes, vraisemblablement parce qu'on a tendance à trop augmenter les doses pour vaincre la résistance au traitement; aussi l'on arrive à produire une chute brutale des hématies et une atteinte grave du foie.

D'autre part, il y a des chances pour que le malade, érythémique de longue date, ait ou ait eu une complication, comme une thrombose artérielle ou veineuse, une cirrhose hépatique, une sclérose splénique étendue, une myélocytose élevée, tous phénomènes qui peuvent s'accroître ou se manifester au cours du traitement et, alors, la phénylhydrazine sera inmanquablement accusée de les avoir produits.

3. — *L'état du foie* a une importance capitale et doit être toujours pris en considération avant l'institution du traitement.

En effet, l'atteinte du foie constitue avec l'anémie les deux complications que l'on a mis trop souvent sur le compte du traitement phénylhydrazinique. Nous aurons l'occasion d'y revenir; contentons-nous pour le moment d'insister sur la nécessité absolue de procéder à l'examen minutieux de la glande hépatique avant le traitement; cet examen doit porter non seulement sur les antécédents (poussées congestives, subictère ou ictère franc), sur les

signes digestifs actuels d'origine hépatique, sur le volume et la consistance de l'organe, mais aussi être complété par l'examen des urines qui peut montrer, avant tout traitement, de l'urobilinurie ou d'autres signes d'insuffisance hépatique au début. Dans les cas douteux, on n'hésitera pas à faire certaines épreuves, comme, par exemple, l'épreuve de la glycosurie ou de la galactosurie provoquées. De toutes façons, s'il existe le moindre signe d'atteinte hépatique, le traitement par la phénylhydrazine doit être conduit avec extrême prudence et arrêté à la première manifestation clinique ou biologique traduisant l'aggravation de l'état du foie; s'il existe un syndrome hépatique franc, il faut proscrire la phénylhydrazine, bien qu'on ait vu des cas où le produit, tout en améliorant la polyglobulie et l'état général du malade, n'a en rien modifié ni aggravé des symptômes d'atteinte hépatique préexistants (Goffin et Zanen).

4. — *Les néphrites* constituent aussi une contre-indication; cependant, si l'on a observé l'apparition d'une albuminurie transitoire au cours du traitement par la phénylhydrazine (Vaquez et Mouquin), on a aussi vu des albuminuries, parfois graves, diminuer à mesure que la phénylhydrazine détruisait l'excès des globules rouges et disparaître au moment où leur chiffre était voisin de la normale (Gram, Goffin et Zanen).

5. — *L'hypertension artérielle* grave, surtout celle qui s'accompagne d'une néphrite ou de l'insuffisance cardiaque, doit empêcher tout traitement phénylhydrazinique. Cependant, l'hypertension modérée qui se voit parfois chez les érythrémiqes peut être favorablement influencée par ce traitement.

6. — Nous ne faisons que citer les diverses tares viscérales, comme la tuberculose pulmonaire, l'insuffisance cardiaque ou surrénale, etc...

7. — Enfin, si l'érythémique est exempt de toute affection parmi celles que nous venons de passer en revue, il peut être mis au traitement par la phénylhydrazine, mais à une condition de toute première importance: il doit pouvoir être surveillé pendant toute la durée de la période active du traitement.

Si le malade nous dit qu'il doit partir en voyage ou qu'il habite trop loin pour pouvoir venir, d'une part, deux ou

trois fois par semaine au laboratoire pour se faire faire un examen du sang, et, d'autre part, au moins une fois par semaine chez le médecin qui l'examine et lui indique le traitement ultérieur d'après les résultats fournis par l'examen hématologique, nous devons renoncer à l'idée de soigner cet érythrémique avec de la phénylhydrazine.

La période pendant laquelle le malade doit être ainsi surveillé n'est pas très longue. Dans les cas moyens, dès la deuxième semaine, on peut déjà constater une diminution du nombre des globules rouges et, lorsqu'on arrive à un chiffre voisin de la normale, on arrête le traitement, et les examens hématologiques peuvent être espacés. Donc, pour un malade qui veut se soigner, l'obligation de se soumettre à cette discipline n'est pas terrible.

Voyons maintenant ce que l'on risque si l'on ne tient pas compte des contre-indications au traitement par la phénylhydrazine.

L'accident le plus grave est la mort. Et des cas en ont été signalés depuis le temps où l'on ne savait pas administrer le toxique jusqu'à ces dernières années où l'on n'a pas toujours tenu compte des contre-indications.

Taschenberg signale en 1921 un cas. Holländer en publie un autre en 1925. Le malade de Holländer prenait 50 cgr. de phénylhydrazine tous les jours et, en plus, il avait pris du benzol pendant les quatre jours qui ont immédiatement précédé la cure phénylhydrazinique.

D'autres cas mortels ont été rapportés par Bryan, Giffin et Conner, Feiling; ils concernent des individus âgés, hypertendus et cachectiques; le malade de Bryan avait absorbé 3 grammes de phénylhydrazine en 10 jours; la malade de Feiling a pris 130 cgr. en 7 jours, sans qu'on lui ait fait d'examen hématologique pendant cette cure.

Un cas de mort a été rapporté par Achard en 1931; il s'agissait d'un homme âgé de 79 ans qui avait 7.940.000 globules rouges; la dose de 10 cgr. de phénylhydrazine n'ayant pas été suffisante pour diminuer la polyglobulie, on l'a portée d'emblée à 30 cgr.; le taux des globules est descendu à 5.900.000 et la mort est survenue.

Presque dans tous ces cas mortels, l'autopsie permettait de constater des lésions hépatiques, le plus souvent des

lésions de dégénérescence graisseuse. Ces lésions ont été déterminées expérimentalement en 1910 par Wells; Bodansky-Meyer signale un cas où les troubles hépatiques étaient liés à la dégénérescence graisseuse centro-lobulaire. Allen et Barker provoquent une intoxication aiguë avec dégénérescence atrophique granuleuse des cellules hépatiques en donnant à des chiens 0 gr. 08 de chlorhydrate de phénylhydrazine *per os* par kilog. de poids (cette dose ferait proportionnellement 4 gr. 80 par jour chez l'homme de poids moyen).

Hurst et Mlle Hurst observent également la dégénérescence atrophique des cellules du centre lobulaire.

Récemment, N. Fiessinger et Mme Thayer Montgomery ont confirmé et décrit en détail les altérations du foie chez le lapin à la suite d'injections intraportales et sous-cutanées de solution au centième de chlorhydrate de phénylhydrazine à la dose de 0 gr. 01 par kilo de poids. C'est surtout lorsque le poison est introduit sous la peau que les lésions sont très importantes et vont jusqu'à la dégénérescence graisseuse avec vacuolisation centro-lobulaire ou atrophique et surcharge pigmentaire; en même temps, ils ont constaté, comme Allen et Giffin, des lésions importantes de désintégration du parenchyme rénal.

Etant donné ces faits expérimentaux, on ne peut plus penser comme Akobé que l'ictère survenant au cours du traitement par la phénylhydrazine soit toujours d'origine sanguine. Melchior, Rosenthal et Licht ont démontré d'ailleurs qu'il ne s'observe pas chez le chien hépatectomisé avant l'administration du toxique. Mais il ne faut pas non plus tomber dans l'excès contraire: on ne peut pas affirmer que l'ictère phénylhydrazinique est toujours dû à l'altération du parenchyme hépatique. A ce point de vue, nous partageons l'avis de Landau et Held qui admettent que l'ictère ou le subictère survenant au cours du traitement par la phénylhydrazine chez un sujet indemne de toute tare hépatique n'est pas dû aux altérations du foie, mais qu'un traitement irraisonné, trop prolongé ou comportant des doses trop fortes finit par arriver à toucher le parenchyme de la glande hépatique, ce qui donnerait à l'ictère un caractère nouveau et substituerait l'ictère hépatique à l'ictère hémolytique initial. Oui, mais quelles doses de mé-

dicament faut-il donner à un homme au foie sain pour provoquer cette insuffisance hépatique grave? Il ne faut pas oublier que les animaux chez lesquels on trouve des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse du foie reçoivent par kilo de poids, en injections sous-cutanées, des quantités environ cinq à vingt-cinq fois plus fortes que celles qui sont données à l'homme par la voie buccale. Lorsqu'on administre aux animaux des doses voisines de celles que l'on emploie en thérapeutique humaine, on n'observe jamais de troubles hépatiques et on ne trouve aucune lésion anatomique du foie. Une expérience démonstrative a été réalisée par Allen et Giffin: ils injectaient de la phénylhydrazine à des chiens pendant huit mois; les doses totales ainsi administrées correspondaient à peu près à ce qu'un polyglobulique aurait pu prendre en six ans de traitement; à aucun moment ils n'ont observé de troubles du fonctionnement hépatique, et les chiens sacrifiés n'avaient aucune altération du foie.

Pour démontrer à quel point la phénylhydrazine peut être tolérée par le foie, nous ne pouvons pas faire mieux que résumer l'observation de 19 malades de Landau et Held qui ont reçu de la phénylhydrazine par la voie parentérale, plus active que la voie buccale. Ces malades étaient atteints de polyglobulie secondaire à l'insuffisance cardiaque, asthme, emphysème, etc...

La solution employée était de 2 %. Les auteurs commençaient par 1 cc. 5, donc 3 cgr. de produit actif, et augmentaient la dose de 1 cc. tous les deux jours; ils ont fait ainsi 10 injections à raison d'une par vingt-quatre heures; cela a permis à chaque malade de recevoir une dose totale de 0 gr. 70 en 10 jours.

Dans 3 cas les malades n'ont presque pas réagi à la phénylhydrazine. Chez les autres 9 malades, la cure a diminué le nombre des globules rouges de 1.500.000 à 5.000.000 sur la quantité préexistante au traitement et le chiffre d'hémoglobine de 14 à 26 % de la valeur initiale.

Les auteurs ont constaté l'augmentation des pigments biliaires du sérum, la diminution de la résistance globulaire et l'apparition de l'urobilinogène dans les urines vers le sixième ou le septième jour, parfois seulement à la fin du traitement.

Dans un seul cas il y avait un léger subictère; chez les autres malades il n'y avait pas d'ictère cliniquement.

Deux semaines après la fin du traitement, tous les phénomènes ont complètement disparu. Landau et Held ont fait à leurs malades, après le traitement, l'épreuve de galactosurie qui a été absolument négative.

Décidément, cette observation presque expérimentale montre que les doses thérapeutiques habituelles (5 à 25 cgr. per os et par jour) ne sont pas capables de provoquer un ictère par insuffisance hépatique grave, et que, pour l'observer, il faut, ou bien administrer des doses élevées, ou bien donner la phénylhydrazine à des sujets dont le foie est déjà malade avant le traitement.

Un malade de Goffin et Zanen a absorbé 40 gr. de phénylhydrazine en deux ans et des épreuves n'ont montré qu'une légère insuffisance hépatique qui, d'après les auteurs, existait vraisemblablement avant le traitement. D'autres observations encore, nombreuses aujourd'hui, prouvent que les doses thérapeutiques du médicament ne déterminent pas d'insuffisance du fonctionnement hépatique (Vaquez et Mouquin, Allen, Giffin, Léopold, Lang, Owen et Terence East...).

N. Fiessinger et A. Thayer Montgomery ont bien remarqué que les altérations hépatiques par la phénylhydrazine sont « encore moins massives et moins précoces que les altérations hématiques ».

Lande, Dervillé et Challier ont noté les modifications des urines au cours de l'intoxication expérimentale du lapin et du cobaye et ont trouvé:

a) Dans les intoxication suraiguës: urines rouges ou noires donnant le spectre sanguin, albumine en forte quantité (2 à 5 gr.);

b) Dans les intoxications aiguës: présence d'urobilinogène, albuminurie allant de quelques centigrammes à 2 gr.;

c) Dans les intoxications subaiguës: traces ou petites quantités d'urobilinogène et traces d'albumine;

d) Dans les intoxications chroniques: modifications en général discrètes et que l'on ne retrouve que si l'on poursuit l'intoxication pendant quelques semaines; traces d'albumine, présence d'urobilinogène, pas de subictère.

On doit retenir le fait qu'il existe un certain parallélisme

entre l'intensité de l'intoxication et la valeur des éléments anormaux qui apparaissent dans les urines.

Nous avons longuement insisté sur l'action toxique de la phénylhydrazine sur le foie, afin de démontrer que, lorsque le traitement est conduit d'une façon correcte, on ne risque pas des accidents graves de ce côté. N'est-ce pas ainsi dans le maniement de n'importe quel toxique?

Cependant, il n'en est pas de même en ce qui concerne des incidents passagers; ceux-ci peuvent être imprévus.

Lorsque la chute des hématies se produit d'une façon brutale, ce qu'il faut toujours essayer d'éviter, la destruction des globules est massive et détermine l'apparition d'un ictère. Parfois l'ictère s'accompagne de signes généraux très sérieux, comme dans le cas de Duvoir et Bernard, mais le plus souvent il s'agit d'un subictère, très passager, d'ailleurs. Mais, fait caractéristique, dans aucun de ces cas on ne trouve d'insuffisance hépatique par les épreuves de laboratoire. Il en a été ainsi même dans le cas de Duvoir et Bernard, où l'ictère s'accompagnait d'un état général alarmant. Ryser considère l'ictère comme un indice de l'activité du médicament; il cesse le traitement à l'apparition de l'ictère et le reprend après sa disparition.

Stolkind a observé l'augmentation du volume du foie après dix-neuf jours de traitement, mais l'hépatomégalie existait déjà auparavant et n'a fait qu'augmenter pendant la cure.

On a incriminé la phénylhydrazine de donner des cirrhoses hépatiques. Lévi l'explique par la destruction globulaire massive et la surcharge de travail à laquelle est astreint le foie, ou bien, même, par une intoxication chronique directe par la phénylhydrazine. Mais on sait très bien que la cirrhose hépatique est très fréquente au cours de l'évolution de l'érythrémie en dehors de tout traitement; on pourrait même dire que la cirrhose splénique est un signe précoce et la cirrhose hépatique un signe tardif ou une complication de la maladie de Vaquez. Certains auteurs, comme Giffin et Conner, ont traité des dizaines de malades sans jamais observer de cirrhose; il y a des malades qui ont été traités pendant plus de sept ans et qui n'ont pas sclérosé leur foie. Pourquoi alors cette cirrhose de Lévi? Parce que le foie de son malade a été vraisem-

blement touché déjà avant le traitement ou parce que la cirrhose a été une complication de l'érythrémie et serait survenue même en l'absence de tout traitement.

Malgré tout, il ne faut pas oublier que la phénylhydrazine est toxique et n'en employer que des doses juste nécessaires pour faire tomber le chiffre des hématies au voisinage de la normale; si l'on provoque une anémie, la réascension du nombre des globules sera presque aussi rapide; d'autre part, après l'arrêt du traitement, le chiffre des hématies continue le plus souvent à baisser pendant plusieurs jours; on risque donc de voir apparaître une anémie grave. On en a signalé des cas où l'état du malade a nécessité des transfusions ou une hépatothérapie active.

Comme nous l'avons vu, ces chutes brusques du nombre des globules rouges sont responsables de la plupart des accidents hépatiques. Mais si on le considère à part, elles peuvent menacer la vie du malade par l'anémie aiguë qu'elles déterminent.

Presque toujours elles sont dues à une faute de technique: doses fortes d'emblée ou trop souvent répétées, augmentation brusque de la dose, traitement non arrêté à la montée leucocytaire, etc...

De nombreuses observations le prouvent: Stolkind soignait en 1931 un érythrémique dont le nombre de globules variait entre 8.700.000 et 10.000.000. Les saignées, le benzol, les iodures restèrent inefficaces. La radiothérapie a produit une amélioration de courte durée. Deux autres cures des rayons X ont donné un effet encore plus léger et transitoire. Alors, l'auteur se décide d'essayer le chlorhydrate de phénylhydrazine et, pour essayer, le malade absorbe 3 gr. 30 en vingt jours! Les effets n'ont pas tardé à se manifester sous forme d'une anémie notable: le nombre des hématies fut de 2.800.000 quinze jours après la cessation du traitement; le foie augmenta de volume et atteignit l'ombilic (l'auteur dit que la constatation de cette hépatomégalie serait en faveur de l'atteinte du foie par le toxique et rappelle la cirrhose signalée par Lévy). Un peu plus tard survient une thrombose de la saphène externe. Le malade guérit cependant et, même, les douleurs qu'il accusait auparavant aux membres inférieurs disparaurent.

En voici un autre exemple: Macnamara a voulu soigner

par la phénylhydrazine une malade qui avait un peu de cyanose d'origine cardiaque, mais un taux d'hématies normal. Il lui a donné 10 cgr. par jour pendant une semaine; le résultat était une anémie grave avec asystolie. La guérison fut lente, mais a eu lieu quand même.

Malheureusement, on a publié des cas où l'anémie a été consécutive à une rapidité inaccoutumée et imprévue de l'hémolyse. Tel est le cas d'Evans: le malade a pris 2 gr. 50 de chlorhydrate de phénylhydrazine en vingt-cinq jours (10, puis 20 cgr. par jour) qui ont été bien supportés et ont fait diminuer le chiffre des hématies de 6.800.000 à 6.200.000 seulement. Après un intervalle de vingt-quatre jours, le malade a repris l'usage du médicament à la dose de 10 cgr. deux fois par jour; au bout de quatre jours, le nombre des globules rouges était tombé à 4.500.000, et on a suspendu le traitement. Deux jours plus tard, apparaissent une jaunisse, des hémorragies intestinales légères, et il se développe une anémie avec chute des globules rouges au-dessous de 3.000.000; celle-ci dure quelques semaines. Dix semaines après l'arrêt du traitement, le chiffre des hématies est remonté à 7.200.000. Puis, grâce à une dose de 10 cgr. par semaine, le malade se maintient en bon état avec un nombre de globules avoisinant 5 millions jusqu'à la date de publication de son observation qui a eu lieu deux ans après l'accident.

Tel est le cas de Kennedy, dont le malade a fait, sans aucun incident, quatre petites séries de traitement (11 jours à 18 cgr., 4 jours à 17 cgr., 8 jours à 25 cgr., 7 jours à 11 cgr.); neuf jours après la cessation de la dernière cure, il reprend 18 cgr. par jour qu'il continue pendant six jours; le septième jour apparaissent des vomissements, de la diarrhée, un subictère et une anémie très rapide; en douze jours, la déglobulisation était de 5.490.000 par millimètre cube; la leucocytose était montée à 80.000. On a été obligé de recourir à une transfusion et aux extraits de foie.

La guérison de ces accidents survint rapidement. L'auteur attire l'attention sur le fait que les cachets que prenait le malade pendant la cinquième cure étaient gros et que la phénylhydrazine n'y était pas bien tassée (comme dans le cas d'Evans).

On a expliqué les chutes globulaires imprévues et bru-

tales de différentes façons: idiosyncrasie du malade, effet cumulatif des doses successives, produit altéré, non fraîchement préparé, mauvaise préparation des cachets. Il nous semble qu'il faut surtout incriminer la qualité du produit. Comme nous verrons ultérieurement, la phénylhydrazine que l'on se procure de différentes sources n'a pas toujours la même activité.

De toutes façons, ce genre d'incidents est très rare et tous, même les plus sérieux que nous venons de rappeler, n'ont laissé aucune suite fâcheuse. Beaucoup plus intéressante est la question d'anémie qui se développe longtemps après la cure.

Nous donnons l'observation d'un cas de MM. Vaquez et Mouquin où l'anémie a commencé à se développer chez une ancienne érythrémique plus de quatre ans et demi après la cessation du traitement par la phénylhydrazine. Nous citons ce cas ici, bien que nous ne pensons nullement que ce genre d'anémie tardive ait le moindre rapport avec le traitement, parce que certains auteurs ont accusé la phénylhydrazine de produire quelquefois une anémie durable et dangereuse.

Nous rappelons que jamais les expérimentateurs n'ont pu réaliser une anémie durable chez l'animal; celle-ci se répare dès que l'administration de la phénylhydrazine est arrêtée. Dès le début de l'anémie, la moelle osseuse commence à réagir, son activité augmente à mesure que se poursuit la destruction des hématies, et ne disparaît, dans les conditions normales, que lorsque le taux des globules rouges se rapproche de la normale. Cette évolution est facile à suivre en cherchant le pourcentage des hématies granuleuses aux différentes phases de l'anémie (voir la partie expérimentale de ce travail).

Nous savons, d'autre part, que l'anémie peut être consécutive à l'érythrémie qui n'a jamais été traitée par la phénylhydrazine. Détré signale, en 1926, un cas d'anémie pernicieuse, mortelle, survenue chez un érythrémique deux mois après la fin du traitement par les rayons X. Macarevitch en cite un autre, en 1929, où l'anémie est survenue spontanément et s'est accompagnée d'un état leucémoïde; la transformation de l'érythrémie en anémie a commencé à la suite d'une pleurésie sérofibrineuse. Harold Avery

aborde la question des anémies consécutives à l'érythrémie et rappelle que le sérum des érythrémiques exerce une action hémolytique sur les globules rouges normaux; il se demande si la polyglobulie occasionnée par une moelle osseuse hyperplasique ne provoque pas une augmentation de l'activité du mécanisme hémolytique de l'organisme. Nous pensons que l'hémolyse est une manifestation primitive et l'hyperplasie médullaire n'est qu'une réaction contre cette hémolyse. On pourrait se représenter l'évolution d'une érythrémie et sa transformation ultérieure en anémie de la façon suivante: au début, lorsque la rate se trouve à l'état de splénomégalie congestive simple, la fonction hémolytique est augmentée et l'organisme se défend par une réaction qui se produit au niveau de la moelle osseuse; cette réaction peut dans certains cas dépasser le but en détruisant l'harmonie qui existe normalement entre la fonction hémolytique et la fonction hématopoiétique au profit de cette dernière: la polyglobulie est réalisée. Au bout d'un nombre d'années variable, l'anémie remplace progressivement la polyglobulie. Pour que cette transformation soit réalisée, un des deux facteurs suivants paraît indispensable: ou l'arrêt de l'hématopoïèse ou l'augmentation de la fonction hémolytique. Pour trouver la solution de ce problème, il faudrait peut-être remonter à la cause première qui détermine la perturbation de l'équilibre qui existe normalement entre les deux fonctions.

La rate a une fonction hémolytique. D'autre part, on a attribué la chute de globules rouges chez l'animal splénectomisé à la suppression d'une hormone excitatrice de la moelle osseuse qui, normalement, serait sécrétée par la rate. Si, donc, les deux fonctions, la fonction hémolytique et la fonction excitatrice de la moelle, existent dans la rate, il est logique d'admettre que le déséquilibre entre les deux fonctions peut être occasionné par une maladie de la rate, cette maladie étant ainsi la cause de l'érythrémie initiale et de l'anémie secondaire. Que cette cause soit la tuberculose splénique, si fréquente dans la maladie de Vaquez (plusieurs cas, dont un cas de Coyon-Willemin Clog et Mile Brun, cas de Schalck, cas de l'ancienne malade de Vaquez et Mouquin, soignée récemment par le docteur Aubertin dans son service à la Pitié; son observation

figure dans ce travail), ou qu'elle soit une autre affection (kyste hydatique dans le cas de Rist et Kindberg), nous pensons que la rate passe par deux phases au cours de l'évolution de l'érythrémie: une première phase de congestion, avec splénomégalie, qui peut varier, c'est la phase d'excitation fonctionnelle se traduisant surtout par une suractivité de la moelle osseuse et, secondairement, par une augmentation de la fonction hémolytique; la première provoque la polyglobulie, la deuxième fait que le sérum du malade est hémolysant pour les globules rouges normaux (Harold Avery); une deuxième phase de sclérose avec grosse splénomégalie fixe; c'est la phase de la mort fonctionnelle de la rate, qui se traduit par l'abolition de ses deux fonctions, d'où diminution, puis arrêt de la réaction médullaire, cliniquement anémie progressive terminale.

A l'appui de cette hypothèse viennent encore quelques faits concernant l'évolution du chiffre des globules blancs. Nous avons vu que l'action de la phénylhydrazine est annoncée par une réaction leucocytaire qui est due essentiellement à l'augmentation du nombre des polynucléaires et est explicable par la réaction de la moelle osseuse au même titre que la poussée des réticulocytes. Rien de semblable n'a été constaté dans le cas récent de M. Aubertin; le nombre des globules blancs baissait parallèlement à celui des globules rouges (le 11 décembre 1935: G. R. 2.610.000, G. B. 11.400; le 21 décembre: G. R. 2.080.000, G. B. 7.500; le 4 janvier 1935: G. R. 1.890.000, G. B. 2.700; voir plus loin l'observation de Mme Ch...).

Nous ne dirons qu'un mot de la transformation de l'érythrémie en leucémie myéloïde. On a moins accusé la phénylhydrazine que les rayons X de favoriser cette transformation, ce qui est compréhensible, puisque les irradiations agissent d'une façon plus directe sur les épiphyses osseuses et, employés à doses insuffisantes, peuvent exciter la fonction au lieu de la diminuer (cas récents; Klampp et Hertig, Zimmermann).

Nous pensons que la leucémie myéloïde, comme l'anémie tardive, n'a pas de rapport avec le traitement par la phénylhydrazine; nous ne parlons pas de quelques myélocytes qui peuvent apparaître dans la circulation lorsque la

moelle osseuse réagit vigoureusement, ce qui est en général l'indice d'un traitement trop poussé.

Un accident important, la thrombose veineuse, peut survenir au cours du traitement par la phénylhydrazine, et, dans ce cas, il semble bien que le médicament favorise son apparition, sinon la produit par un mécanisme encore discuté. Des cas mortels ont été publiés (Giffin et Conner, Gazzotti), d'autres malades, assez nombreux, ont guéri plus ou moins vite (Brown et Giffin, Bryan, Mackay, Stolkind, etc...).

La thrombose se manifeste le plus souvent au niveau des membres inférieurs et évolue sans fièvre sous l'apparence d'une phlébite bénigne.

Dans tous les cas signalés, la thrombose se produisait au point déclive de la courbe globulaire, alors que les hématies étaient souvent descendues au-dessous de 3 millions, c'est-à-dire lorsque le traitement a été trop fortement poussé. La première malade de Giffin et Conner, âgée de 62 ans, prenait 35 cgr. par jour, dose excessive; l'autre, âgée de 60 ans, a commencé son traitement alors qu'elle venait d'avoir des douleurs abdominales violentes, en rapport sans doute avec une thrombose mésentérique; elle a eu 1 gr. 5 en douze jours et fut reprise de douleurs atroces et d'hématuries; la mort est survenue en quarante-huit heures et l'autopsie a découvert une thrombose mésentérique et une thrombose rénale.

Mackay a observé l'augmentation considérable du chiffre des plaquettes sanguines au cours de la thrombose de la saphène et Rivoire suggère l'intérêt que pourrait avoir l'étude de leurs variations au cours du traitement, afin de pouvoir cesser celui-ci si les hémato blasts deviennent trop nombreux.

Il résulte de ce que nous venons de dire de la thrombose veineuse qu'il vaudrait peut-être mieux s'abstenir de donner de la phénylhydrazine à un érythémique qui avait déjà eu des manifestations du côté de ses veines, ou, tout au moins, de n'employer que de très petites doses, tout en surveillant de près le système veineux superficiel et en tenant le plus grand compte des sensations subjectives du

malade, afin de ne pas laisser échapper le début d'une thrombose des veines profondes.

Nous voyons que, compte tenu de tous les incidents et accidents qui peuvent survenir au cours du traitement par la phénylhydrazine, l'examen du malade auquel nous voulons donner ce médicament doit être aussi minutieux que possible; les épreuves du fonctionnement hépatique et rénal doivent être pratiquées systématiquement si le moindre doute existe quant à leur intégrité.

Si l'on ne trouve aucune contre-indication, et si le malade peut être surveillé pendant toute la durée du traitement, on prescrit la phénylhydrazine.

Comment et à quelles doses se prescrit la phénylhydrazine

Elle doit être donnée sous la forme de ses dérivés cristallisés, chimiquement purs, frais, de préparation récente, en cachets, kératinisés ou non.

Nous savons que la phénylhydrazine base liquide est très toxique et très instable; aussi ne l'emploie-t-on jamais en thérapeutique. On utilise son sel, le chlorhydrate, et, depuis quelques années, son dérivé, l'acétylphénylhydrazine, tous deux cristallisés, moins toxiques et plus stables que la base, surtout la dernière. Quoi qu'il en soit, le produit doit être d'une pureté chimique absolue et de préparation récente. En effet, on a remarqué, en France aussi bien qu'à l'étranger, que certaines phénylhydrazines n'agissent pas toujours de la même façon chez le même malade; il y a des cas où le malade faisait lui-même cette constatation et déclarait que ses malaises diminuaient moins bien ou mieux avec la nouvelle provision qu'avec la phénylhydrazine de la cure précédente. Aussi, pour être sûr de la qualité du médicament, certains services hospitaliers, à Paris, ont-ils pris l'habitude d'en délivrer eux-mêmes aux malades la quantité nécessaire pour quelques jours de traitement; ainsi, on était sûr de ne pas avoir de surprises de ce côté là (Evans, Kennedy); d'autre part, cela empêche certains malades trop entreprenants de renouveler leur provision de médicament qu'ils prendraient au petit bonheur. Il y a eu des cas où les malades, qui se référaient à eux-mêmes pour régler leur traitement, revenaient au

bout d'un certain temps avec une anémie parfois très accusée.

Les dérivés de la phénylhydrazine doivent être conservés à l'abri de l'air et de la lumière dans des flacons soigneusement clos.

Jamais ils ne doivent être employés en solution, car celle-ci jaunit et s'altère très rapidement, en vingt-quatre à quarante-huit heures pour le chlorhydrate, plus longtemps pour l'acétylphénylhydrazine.

Eppinger et Kloss, qui les premiers ont utilisé la phénylhydrazine en thérapeutique humaine, l'administraient en injections sous-cutanées; ils ont vu que celles-ci étaient douloureuses et continuaient leurs essais en donnant le médicament par la bouche. Landau et Held, Gazotti et quelques autres encore ont employé également la voie sous-cutanée.

Actuellement, tout le monde est d'accord sur les inconvénients que présente ce mode de traitement à cause de son action plus brutale. Les dérivés de la phénylhydrazine sont employés par la voie buccale en cachets ou en capsules kératinisées, suivant les préférences du médecin et, aussi, du malade. Le produit doit être frais et mis en cachets ou en capsules chaque semaine. Certains auteurs trouvent que le médicament est plus actif lorsqu'il est donné en cachets (Owen, Goffin et Zanen); une malade de Vaquez, qui avait de l'intolérance au chlorhydrate de phénylhydrazine lorsqu'elle prenait le médicament en cachets, a pu le supporter très bien en capsules glutinisées; certains malades se plaignent de quelques troubles gastriques qui sont souvent améliorés lorsqu'on donne, en même temps que les cachets de phénylhydrazine, un peu de bismuth.

Il semble aussi, d'après les quelques observations qui existent, que l'acétylphénylhydrazine est mieux tolérée que le chlorhydrate: un malade de Vaquez et Parvu avait des manifestations cutanées à type eczématiforme chaque fois qu'il prenait du chlorhydrate; lorsqu'on a remplacé celui-ci par l'acétylphénylhydrazine, elles ne se sont plus reproduites; chez un autre malade, la même substitution a permis de débarrasser le malade de quelques troubles digestifs

(nausées, vomissements) qu'il avait chaque fois qu'il ingérait du chlorhydrate.

Si à ces notions on ajoute celle qui est fournie par les expériences de laboratoire, à savoir que l'acétylphénylhydrazine est moins toxique que le chlorhydrate, nous ne voyons que des avantages à prescrire la première. Nous ne pouvons pas encore avoir une opinion ferme sur son activité quant à la durée de l'hémolyse qu'elle produit; il semble pourtant qu'elle est un peu moins active que le chlorhydrate (Stone, Harris et Bodansky, Owen, Falconer); nous avons trouvé, au cours de nos expériences sur les rats, qu'elle produit une réaction réticulocytaire un peu plus importante que celle qui est obtenue avec le chlorhydrate; c'est peut-être la cause de la moindre durée de l'anémie expérimentale obtenue avec l'acétylphénylhydrazine et aussi de la meilleure défense de l'organisme contre ce toxique.

Quoi qu'il en soit, si l'on peut conseiller d'employer plutôt l'acétylphénylhydrazine en raison de sa moindre toxicité, il faut le faire à condition que les doses restent les mêmes que pour le chlorhydrate. En effet, il ne faut pas oublier que l'acétylphénylhydrazine donnée à des doses trop grandes a les mêmes inconvénients que le chlorhydrate. Donc, dans le chapitre traitant de la posologie, les doses indiquées concernent, pour le moment, indifféremment les deux dérivés de la phénylhydrazine. L'avenir seul pourra montrer si l'acétylphénylhydrazine a réellement des avantages thérapeutiques et s'il y a lieu de modifier sa posologie.

La conduite du traitement par la phénylhydrazine

Nous ne ferons que citer Winterfild qui a donné jusqu'à 3 gr. par jour, la méthode de Holländer qui donnait 0 gr. 50 de chlorhydrate de phénylhydrazine deux fois par jour, celle qu'Owen employait au début de ses expériences cliniques: 0 gr. 20 pendant trois jours, puis 0 gr. 10 par jour, en surveillant la leucocytose; Brown et Giffin donnent 0 gr. 30 par jour, Mackay 0 gr. 20 d'emblée. On a eu souvent des accidents avec les doses fortes et même avec les doses moyennes si celles-ci étaient données d'emblée.

Actuellement, beaucoup d'auteurs donnent des doses de 0 gr. 10 ou 0 gr. 15 pendant des périodes variant de cinq à quinze jours, séparées par des intervalles de dix à vingt jours pendant lesquels le malade reste au repos; ils obtiennent souvent des résultats remarquables (Aubertin, Pagniez); dans d'autres cas, la dose paraît insuffisante, car le chiffre des globules rouges reste à peu près stationnaire et il n'y a pas de grande amélioration au point de vue subjectif. Ceci doit dépendre non seulement de la qualité du médicament, mais aussi de la réaction des malades qui peut être très variable (Vaquez et Mouquin, Altnow et Carey, Giffin, Stealy). Dans ces cas, il est tout à fait indiqué d'augmenter progressivement la dose à 0 gr. 15 par jour, 0 gr. 20, voire même 0 gr. 25, mais à condition que l'on puisse revoir le malade tous les deux jours. Il serait même bien de le faire hospitaliser pendant la durée de la période active du traitement, de façon à pouvoir lui faire les examens hématologiques très régulièrement (Clerc).

Ce point de vue est absolument justifié par la tendance fréquente des malades de négliger les règles du traitement et de continuer celui-ci s'ils arrivent à se procurer la drogue aussi longtemps que bon leur semble. On voit les conséquences que cela peut entraîner.

Mais, si le malade peut être mis sous une surveillance médicale étroite, la méthode la plus rationnelle est celle qui a été préconisée par Vaquez et Mouquin en 1929, puis pas Goffin et Zanen, Duvoir et Bernard, etc... C'est cette méthode que nous prenons comme modèle.

Nous ne saurions trop insister sur la prudence que nécessite le traitement par la phénylhydrazine, surtout pendant la période de tâtonnements qui permet, en augmentant progressivement les doses, de trouver celle qui convient à un malade donné, et facilitera par la suite de maintenir le chiffre des globules rouges au taux voisin de la normale.

C'est la période d'attaque du traitement, période pendant laquelle le malade est astreint à des analyses de sang et des urines très rapprochées.

1. — *Début de la période d'attaque.*

Pour commencer, on donne le chlorhydrate ou l'acétyl-

phénylhydrazine à la dose de 5 cgr. par jour, en cachets fraîchement préparés; on peut commencer par 10 cgr. par jour (un cachet de 5 cgr. matin et soir) chez les sujets très polyglobuliques et dont le poids est au-dessus de la moyenne).

Au quatrième jour, on fait une numération globulaire; s'il n'y a pas de modification dans le nombre des globules rouges ou des globules blancs, on augmente la dose quotidienne de 5 cgr. (trois cachets de 5 cgr. par jour) pour une nouvelle période de quatre jours; il serait même utile de faire un examen de sang au milieu de cette période, c'est-à-dire deux jours après l'augmentation de la dose, pour s'assurer que le malade n'a pas encore commencé sa déglobulisation; il est surtout indiqué d'agir ainsi lorsqu'on a affaire à une petite polyglobulie (6 à 6,5 millions) et dans les cas où le malade accuse quelques malaises qui peuvent être dus à l'action du médicament.

Si la dose de 15 cgr. par jour ne donne pas d'effet, on l'augmente à 20 cgr. (quatre cachets de 5 cgr. par jour) et même à 25 cgr. par jour, dans les cas d'érythémie qui résiste aux doses précédentes. Cela est rare. Vaquez et Mouquin n'ont jamais dépassé la dose de 25 cgr. par jour; le plus souvent, 10 ou 15 cgr. devront suffire pour provoquer le commencement de l'hémolyse. De toute façon, si le malade prend plus de 15 cgr. par jour, il est formellement indiqué de rapprocher les examens de sang et des urines en les faisant tous les deux ou trois jours; en même temps on ne négligera pas de rechercher le subictère, de palper le foie et la rate, d'explorer les vaisseaux, d'interroger le malade sur l'état de son tube digestif et sur les modifications qui se sont produites dans les symptômes qu'il accusait avant le traitement.

2. — Deuxième étape de la période d'attaque.

Suivant l'intensité de la polyglobulie et la sensibilité du malade, la dose qui produit l'effet hémolytique est de 10, de 15, parfois de 20 ou de 25 cgr. Cet effet consiste essentiellement dans la constatation de l'abaissement du chiffre des globules rouges. Mais, comme nous avons longuement insisté dans le chapitre traitant de l'action de la phénylhy-

drazine sur le sang des érythrémiqnes, l'hémolyse est le plus souvent annoncée par une leucocytose avec polynucléose. Celle-ci a donc une importance capitale; elle vient annoncer que le médicament agit et que dès le lendemain on verrait diminuer le chiffre des hématies. Comme, d'autre part, on ne peut prévoir la valeur et la durée de la chute qui va se produire, la poussée leucocytaire est une indication formelle de suspendre le traitement pendant un ou deux jours. Après cet arrêt, on fait une nouvelle numération globulaire:

a) Si le nombre des leucocytes est revenu à son taux antérieur et celui des hématies n'a pas bougé, on reprend le traitement comme auparavant;

b) Si, au contraire, le chiffre des hématies diminue et celui des leucocytes augmente ou reste stationnaire, on laisse le malade au repos tout en continuant à le surveiller par des examens hématologiques qui, dès cette phase, peuvent quelquefois être espacés de quatre à cinq jours.

3. — *Troisième étape de la période d'attaque.*

Première éventualité: l'hémolyse constatée n'a eu qu'une durée éphémère; au bout de deux à quatre jours, les hématies remontent au chiffre initial, la leucocytose a diminué: il faut reprendre le traitement au point où il a été abandonné, mais seulement lorsque la courbe des hématies devient franchement ascendante.

Deuxième éventualité: l'hémolyse se maintient ou s'accroît malgré l'arrêt du traitement, le chiffre des globules rouges a tendance à se rapprocher de la normale; il faut attendre le point déclive de la courbe et tâcher de saisir le moment où les globules rouges commencent à remonter.

Ce n'est qu'à ce moment seulement qu'il faut redonner de la phénylhydrazine à dose égale ou un peu moindre que celle qui a déterminé l'hémolyse: ce sera en général la dose d'entretien qui, prise une, deux ou trois fois par semaine, permettra de maintenir le taux des globules rouges aux environs de 5.000.000.

Quelquefois, la réparation sanguine est si rapide qu'on est obligé de recommencer une ou plusieurs fois la période d'attaque.

Le traitement d'entretien

Avant de parler de cette deuxième période du traitement, pendant laquelle la surveillance du malade peut être considérablement relâchée, nous voudrions insister sur un point qui nous paraît capital en matière de thérapeutique par la phénylhydrazine; ce point concerne la reprise du traitement après une période d'arrêt momentanée au cours de la période active.

Jamais on ne doit reprendre le traitement si le taux d'hématies reste stationnaire, d'autant plus s'il diminue, et cela, même si le chiffre dépasse 5 millions.

On a trop souvent tendance à craindre la réparation sanguine trop rapide et l'on oublie trop souvent un fait signalé par beaucoup de cliniciens: c'est que l'hémolyse peut se poursuivre plusieurs jours, parfois jusqu'à trois semaines après la cessation du traitement; nous en donnons plus loin les observations de MM. Vaquez et Mouquin. Goffin et Zanen, Duvoir et Bernard, etc..., ont vu des cas particulièrement significatifs à ce point de vue: chez un malade de Goffin et Zanen, les globules rouges continuaient à baisser pendant dix-neuf jours après l'arrêt du traitement (de 5.380.000 à 3.300.000); chez un autre malade, le traitement a été suspendu lorsque le chiffre des hématies était à 3.620.000; ce chiffre a continué à baisser encore pendant dix jours et est arrivé à 2.360.000.

Chez le malade de Duvoir et Bernard, la phénylhydrazine a été suspendue à cause de l'ictère; le nombre des globules rouges, qui était à ce moment encore à 8.500.000, a diminué en onze jours de plus de 45 %; il a atteint 3.582.000 le douzième jour. Dans ce dernier cas, le malade a pris des doses relativement élevées de médicament: 10 cgr. pendant deux jours, 15 cgr. pendant un jour, 20 cgr. pendant deux jours, 25 cgr. pendant trois jours, 30 cgr. pendant deux jours, 35 cgr. pendant deux jours, et même 40 cgr. pendant six jours.

Malgré la chute massive des hématies et un ictère qui s'est accompagné de signes généraux alarmants, on n'a pas trouvé de signes d'insuffisance hépatique ni rénale; l'ictère a persisté huit jours et le malade a guéri; les signes de

l'érythémie dont se plaignait le malade ont disparu, en particulier les douleurs dans les extrémités et les douleurs spléniques. A noter que les rayons X essayés avant la phénylhydrazine n'ont donné aucun résultat, la polyglobulie a même augmenté.

Cette observation est intéressante à plusieurs points de vue :

1° Elle nous montre d'abord que la phénylhydrazine a donné un effet là où les rayons X ont échoué; 2° D'autre part, elle nous incite à la prudence en ce qui concerne: a) L'augmentation des doses du médicament; b) Le total de celles-ci; c) La valeur de chacune d'elles.

a) Les doses ne doivent pas être augmentées rapidement; il faut attendre au moins quatre jours (et même davantage, s'il s'agit de doses assez importantes) avant de passer d'une dose à la suivante.

b) Si le malade a pris au total 3 à 4 gr. de médicament sans résultats, il vaut mieux suspendre pour un temps la médication, quitte à la recommencer une quinzaine après, cela pour éviter les effets brusques d'accumulation. Le malade de Duvoir et Bernard a pris au total 5 gr. 20. Il est possible, en effet, comme nous le disions dans la partie expérimentale de ce travail, que la phénylhydrazine agisse beaucoup plus tôt qu'on ne le pense habituellement; les hématies, qui ne disparaîtront de la circulation que plus tard, lorsque se sera faite la poussée de polynucléose et celle des réticulocytes, c'est-à-dire lorsque la moelle osseuse aura réagi, sont probablement plus ou moins touchées par le toxique dès les premières doses. Dans ces conditions, si l'on continue le traitement sans arrêt, surtout si on augmente la valeur des doses, le nombre des globules rouges qui doivent un jour être complètement détruits devient excessif et c'est cela qui produit cliniquement leur chute brutale et massive en quelques jours, chute que l'on explique par un effet cumulatif de la phénylhydrazine.

c) C'est pour la même raison que nous ne pouvons pas conseiller de dépasser la dose de 25 cgr. Si le médicament ne semble pas agir, il vaut mieux laisser le malade plus longtemps à la dose de 15 ou 20 cgr. que de lui donner des doses de la valeur de 30, 40 cgr. et au delà.

En raison de tout ce qui vient d'être dit, il apparaît

comme inutile et même dangereux de poursuivre le traitement chez un malade dont le nombre des globules rouges a été abaissé aux environs de la normale; il est absolument superflu de chercher à atteindre le chiffre exact de 5 millions, d'autant plus les chiffres inférieurs. L'action prolongée du médicament y pourvoira, comme nous venons de le voir.

Lorsque le taux des hématies aura atteint son niveau le plus bas, il peut y rester pendant un temps plus ou moins long; en général, il commence à remonter assez vite, au bout de quelques semaines, plus tôt encore chez certains malades. Si l'on abandonnait le traitement à ce stade, le chiffre des hématies remonterait progressivement à son taux antérieur, en même temps que réapparaîtraient les symptômes cliniques. C'est pour éviter ces rechutes qu'il faut instituer le traitement d'entretien qui assurera au malade, pendant des années, un véritable « état de guérison ».

Ce traitement consiste à donner aux malades dont les hématies ont été ramenées à un chiffre voisin de 5 millions, un, deux ou trois jours par semaine, une dose de phénylhydrazine variant entre 10 et 20 cgr.; au début, on est généralement forcé de donner le médicament trois jours par semaine, puis on arrive à maintenir le malade en bon état de santé avec deux et même un cachet de 10 cgr. par semaine. Ce qui est plus vrai, c'est que le traitement d'entretien est essentiellement variable suivant les malades. Pour l'établir, il faut le plus souvent procéder par tâtonnements en se basant sur les résultats des examens hématologiques successifs et sur les signes qu'accuse le malade.

En effet, beaucoup de malades se maintiennent dans un état fonctionnel parfait, même avec 6 millions de globules rouges; dans ces cas, il ne faut pas chercher à augmenter les doses de médicament si le chiffre des globules est stationnaire.

Il est rare qu'on soit obligé de recommencer des traitements d'attaque si le malade se soigne régulièrement.

Résultats du traitement

Nous avons dit que le traitement d'entretien bien établi peut maintenir le malade pendant des années en bon état de santé. A ce point de vue, on peut constater des variations suivant le mode réactionnel de chaque malade.

a) Dans l'éventualité la plus fréquente au cours du traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine, on arrive à trouver, après quelques tâtonnements, la dose d'entretien qui permettra de stabiliser le taux des globules rouges; parfois, on pourra laisser le malade au repos complet pendant quelques semaines, voire quelques mois, sans que le chiffre des globules augmente sensiblement; parmi les observations que nous donnons, il y en a plusieurs où le malade reste pendant des mois en bon état général sans aucun traitement.

Malheureusement, ce ne sont pas les cas les plus fréquents. D'autres malades, plus nombreux, surtout les grands érythrémiens, nécessitent un traitement d'entretien systématique et quelquefois des cures actives intercalaires. Est-ce à dire qu'il y a accoutumance au médicament? La question a été discutée. Les expérimentateurs ont vu que, chez l'animal, il fallait, pour maintenir l'effet, augmenter progressivement les doses de phénylhydrazine (Tallquist, Moravitz, Bratley, Burroughs, Hamilton et Kern, etc.).

En revanche, les cliniciens sont presque tous d'accord pour dire que les mêmes doses peuvent donner pendant plusieurs années les mêmes effets chez le même sujet (Altnow et Carey, Giffin et Allen, Stealy, Vaquez et Mouquin). Vaquez et Mouquin ont même pu, dans deux cas, diminuer les doses après un certain temps de traitement, sans que cela entraînât une recrudescence du nombre des globules rouges.

Le fait que l'on est obligé, dans certains cas, d'augmenter la dose d'entretien ou même de refaire une cure plus active nous semble dépendre de plusieurs facteurs:

Le plus souvent, c'est le malade qui a un peu négligé son traitement; il l'a abandonné pendant quelques mois parce qu'il se sentait bien, puis, à la réapparition des symptômes

de l'érythrémie, il revient voir son médecin; celui-ci demande un examen hématologique et constate que la polyglobulie a eu le temps de se reformer. D'autres fois, c'est la dose d'entretien qui a été trop faible d'emblée, et l'on ne s'en aperçoit que lorsque les examens hématologiques successifs montrent une tendance à l'ascension progressive du nombre des hématies. Quelquefois, ce peut être l'activité variable de la phénylhydrazine de différentes provenances. Enfin, il se peut que les progrès de la lésion organique qui est à l'origine de l'érythrémie, lésion encore inconnue, d'ailleurs, soient responsables de la diminution, alors apparente, de l'activité de la dose habituelle du médicament.

b) Une autre éventualité très rare, que l'on peut observer comme résultat du traitement par la phénylhydrazine, c'est la guérison pour ainsi dire complète, sans rechutes, pendant des années après la cessation du traitement.

Nous en donnons plus loin deux observations: une malade de Vaquez et Mouquin, Mme Ch..., dont le chiffre des globules s'est maintenu au voisinage de 4.000.000 pendant plus de quatre ans. Cette malade est morte au début de 1935, dans le service du docteur Aubertin, à l'hôpital de la Pitié, d'une anémie progressive dont nous avons longuement discuté l'origine dans le chapitre des accidents au cours du traitement par la phénylhydrazine. Chez l'autre malade, M. K..., que nous avons montré pour la première fois au docteur Mouquin en 1930, le chlorhydrate de phénylhydrazine a stabilisé le chiffre des hématies aux environs de 5.000.000; il a cessé de prendre le médicament en juin de l'année 1932; depuis trois ans, l'état de guérison se maintient et aucun symptôme antérieur, sauf les douleurs artéritiques du pied gauche, n'a jamais réapparu. Le malade, âgé actuellement de 71 ans, ne pouvait pas travailler ni marcher tout seul, à cause des éblouissements, de la céphalée atroce et des douleurs dans les extrémités; depuis qu'il a pris de la phénylhydrazine, il a repris son activité et effectue tout seul de longs voyages à l'étranger.

Vaquez et Mouquin ont observé un autre cas où le chiffre des globules rouges n'a pas augmenté dix-huit mois après la cessation du traitement.

Giffin et Allen ont rapporté un cas à peu près semblable.

c) Si les cas de guérison, au moins apparente, de l'érythrémie traitée par la phénylhydrazine sont encore très rares, les cas où ce médicament ne donne aucun résultat sont exceptionnels. Dans les cas très rares qui ont été signalés (Gerhart, Hofheinz), la cause tenait le plus souvent à ce que la dose efficace n'a pas été atteinte, ou parce qu'il ne s'agissait pas d'érythrémie pure, mais de l'érythro-leucémie (Vaquez et Mouquin); en revanche, un grand nombre de polyglobulies secondaires d'origine pulmonaire ont été soignées par la phénylhydrazine avec beaucoup de succès (Landau et Held, Goffin et Zanen, etc...).

Il nous reste à envisager la question de traitements associés à la cure de la phénylhydrazine.

Nous ne discuterons pas la valeur de certains médicaments qui ont été préconisés à tour de rôle: quinine, arsenic, iode, hypophyse. L'extrait de rate a connu un succès lorsqu'on ne savait pas encore administrer la phénylhydrazine (Holländer). Il est possible que l'organothérapie splénique occupera dans l'avenir une place importante, sinon prépondérante, dans le traitement de la maladie de Vaquez; cela pourrait se faire le jour où la préparation des extraits de rate sera complètement mise au point en permettant d'obtenir des produits plus actifs que ceux qui sont fabriqués actuellement.

Les inhalations d'oxygène n'ont pas eu de succès (Bence Koranyi); la splénectomie a donné des résultats désastreux, même sans la phénylhydrazine; le thorium X et le benzol ont été à la mode, mais il n'est pas question de les associer à la phénylhydrazine.

Comme traitement associé, nous ne retiendrons que certaines substances chimiques comme l'antipyrine, le bismuth, le bicarbonate de soude, les petites saignées répétées et la radiothérapie.

L'antipyrine est un excellent médicament qui calme infiniment mieux que les autres antinévralgiques les douleurs des extrémités et les céphalées tenaces et pénibles des érythrémiqes (Vaquez et Mouquin).

D'autre part, elle est inoffensive à doses habituelles de deux à trois cachets de 0 gr. 50 par jour. Donc, il y a tout avantage à la prescrire aux érythrémiqes avant que l'ac-

tion de la phénylhydrazine ne soit venue les débarrasser de leurs maux.

Nous avons vu que le bismuth peut calmer les manifestations gastriques d'intolérance au chlorhydrate de phénylhydrazine. Il est possible d'ailleurs que ces manifestations ne surviennent que chez des malades prédisposés; on sait, en effet, qu'on a souvent décrit des syndromes digestifs chez les érythrémiqes avant tout traitement; ces syndromes rappellent souvent de près le tableau d'ulcus gastrique; c'était le cas de notre malade, M. K..., qui a été radiographié deux fois sans qu'on lui ait trouvé de lésion gastrique visible.

Carnot, Caroli et Coppo ont publié tout récemment une très intéressante observation concernant un grand érythrémiq (jusqu'à 14 millions de globules rouges avec 50.000 globules blancs sans formes anormales) sans splénomégalie, mais avec un syndrome d'ulcère duodénal confirmé radiologiquement par l'existence d'une niche duodénale. Le malade a été très amélioré par le régime et la cure de bismuth associé au bicarbonate de soude; la cure a amélioré non seulement les signes digestifs, mais aussi l'érythémie, puisque le nombre des globules rouges est descendu en quelques mois à 5.880.000.

Donc, on doit se rappeler que la médication alcaline (bismuth, bicarbonate de soude) est susceptible d'améliorer considérablement les érythrémiqes qui sont atteints de troubles gastriques.

Les petites saignées répétées seraient capables à elles seules d'améliorer certains érythrémiqes. Actuellement on n'en fait plus guère que comme traitement adjuvant de la phénylhydrazine, souvent, seulement pour satisfaire l'exigence du malade qui les réclame. Elles ne peuvent pas faire de mal, mais il faut les proscrire si le taux des hématies tombe au-dessous de 5.000.000.

Nous avons suffisamment insisté sur la question de la radiothérapie dans le chapitre des traitements qui ont été employés dans l'érythémie avant la phénylhydrazine. Les rayons X sont employés encore souvent sans traitement chimique et comptent des succès.

Mais les résultats obtenus sont le plus souvent passagers; beaucoup d'observations sont publiées trop tôt après l'irra-

diation et ainsi on ne peut savoir si l'amélioration obtenue est persistante.

D'autre part, on a remarqué que, lorsque la polyglobulie revient à son taux initial, les rayons X n'ont que très peu d'action et ne peuvent plus donner le même effet qu'après la première irradiation. On n'a pas ces inconvénients avec la phénylhydrazine.

Certains auteurs utilisent les rayons X par conviction, parce qu'ils considèrent la phénylhydrazine comme un médicament comportant beaucoup de risques. Nous avons dit ce que nous en pensons; d'autres, parce qu'ils ne veulent pas, très justement, d'ailleurs, instituer un traitement par la phénylhydrazine à un malade qui ne peut pas être surveillé de près; quelquefois, on commence le traitement par quelques irradiations, puis on continue par la phénylhydrazine: traitement d'attaque si la radiothérapie n'a pas donné de résultats appréciables, doses d'entretien si la polyglobulie a été ramenée à un chiffre voisin du taux normal des hématies; enfin, on peut alterner les deux traitements.

Nous pensons, comme nos maîtres Vaquez et Mouquin, qu'il est inutile de recourir à la radiothérapie en dehors de l'érythro-leucémie qui est un cas spécial. Si l'on peut mettre le malade dans les conditions de surveillance suffisantes, il faut lui donner de la phénylhydrazine, ce qui est beaucoup plus simple.

Après avoir étudié un certain nombre d'observations étrangères et les avoir confrontées avec celles que nous joignons à ce travail, nous aboutissons à la conclusion que la phénylhydrazine est actuellement le meilleur médicament de la maladie de Vaquez.

Avant de donner le résumé des observations de quelques malades soignés les uns par le chlorhydrate, les autres par l'acétylphénylhydrazine, nous exposerons les résultats de notre travail expérimental qui permettront de mieux juger de la valeur des deux dérivés de la phénylhydrazine en clinique.

ETUDE EXPERIMENTALE

Action du chlorhydrate et de l'acétylphénylhydrazine sur le nombre des globules rouges et des réticulocytes.

Le nombre des cas cliniques où l'acétylphénylhydrazine a été employée comme médication hémolysante est encore trop restreint pour permettre une comparaison de l'action hémolysante des deux dérivés de la phénylhydrazine et de la façon dont ils sont supportés par le malade. Il est donc impossible de tirer des conclusions fermes en faveur de l'emploi de l'une ou de l'autre de ces substances.

Nous avons vu que Bodansky a montré en 1924 que l'acétylphénylhydrazine est moins toxique pour la cellule hépatique que les autres dérivés de la phénylhydrazine, mais qu'en revanche elle a une action moins accusée quant à la destruction des globules rouges. Bodansky, Meyer, Marr et Brindley publièrent en 1932 les résultats de l'étude expérimentale du chlorhydrate et de l'acétylphénylhydrazine et conclurent à la moindre toxicité de cette dernière.

Stone, Harris et Bodansky ont traité plusieurs malades érythrémiqes avec l'acétylphénylhydrazine per os et concluent que ce dérivé est supérieur au chlorhydrate; il serait, en effet, moins toxique que celui-ci et donnerait une marge de sécurité plus étendue dans les cas où les effets pourraient être cumulatifs ou retardés.

D'autre part, les quelques érythrémiqes soignés par Vaquez et Mouquin avec de l'acétylphénylhydrazine ont été améliorés par ce traitement autant, sinon plus, que par le chlorhydrate, et en tout cas l'ont mieux supporté.

Cependant, avant de nous prononcer pour l'un ou l'autre dérivé de la phénylhydrazine, nous avons voulu comparer l'effet de ces toxiques sur l'animal.

Nous avons d'abord étudié les variations du nombre des globules rouges et du chiffre de l'hémoglobine dans l'intoxication chronique chez le lapin; ensuite, nous avons soumis des rats à l'intoxication aiguë, les uns par le chlo-

hydrate, les autres par l'acétylphénylhydrazine, ce qui nous a permis de suivre l'évolution de l'anémie aiguë ainsi provoquée et les variations du nombre des réticulocytes comparativement avec les deux dérivés. Nous nous sommes posé le problème d'étudier l'influence du chlorhydrate et de l'acétylphénylhydrazine sur le nombre des globules rouges et des réticulocytes; les recherches sur le nombre des plaquettes, des globules blancs, ont été faites par de nombreux auteurs français et étrangers en ce qui concerne le chlorhydrate, mais restent encore à faire pour l'acétylphénylhydrazine.

Depuis Hoppe Seyler qui, en 1885, étudia la destruction des globules rouges par la phénylhydrazine, les recherches expérimentales sur l'action de ce toxique se sont multipliées à l'infini.

Pour ne citer que les travaux les plus récents, nous mentionnerons les noms de Hayashi, P. M. Long, H. Giffin, E. V. Allen, N. W. Barker, G. Bratley, Burroughs, Hamilton, Kern, Bodansky, Marr, Brindley, Hintzelmann, Gawrilow, Schwalbe, Solley, etc...

En France, N. Fiessinger et C. Laur ont fait, à la Société Française d'Hématologie, une communication très intéressante concernant surtout l'augmentation du nombre des réticulocytes dans le sang des lapins soumis à l'intoxication aiguë ou chronique par le chlorhydrate de phénylhydrazine. Lande, Dervillé et Challier étudient, dans leurs deux communications à la Société de Biologie (8 février et 12 juillet 1932), l'intoxication aiguë et chronique par la phénylhydrazine chez le lapin et le cobaye adultes.

Nous avons voulu, tout d'abord, entreprendre nos recherches sur le sang des lapins. Mais, comme nous comptions injecter un grand nombre de sujets, nous avons renoncé à cet animal qui coûte cher et a presque toujours servi avec le chien à ce genre d'expérimentation. Cependant, grâce à l'extrême obligeance de M. P. Gley, nous avons pu profiter des observations de quelques lapins qu'il avait injectés au cours de ses expériences sur les anémies, les uns avec une solution de chlorhydrate et les autres avec une solution d'acétylphénylhydrazine. Ainsi, nous avons pu constater la différence dans l'intensité de l'action hémolytique des deux dérivés de la phénylhydrazine.

Le lapin n° 555 a reçu en injections sous-cutanées de 2 cgr., à raison d'une tous les deux jours, la dose totale de 8 cgr. 5 de chlorhydrate en 8 jours; le nombre de ses globules rouges est tombé de 6.500.100 à 1.698.300, l'hémoglobine de 84 à 26 %.

Le lapin n° 557 a reçu la dose totale de 23 gr. 5 du même toxique en 21 jours et a fait une chute globulaire progressive de 6.743.250 à 2.414.250 et une diminution de l'hémoglobine de 92 à 49 %. La dose par injection n'a pas dépassé 3 cgr. tous les deux jours.

Le lapin n° 515, par contre, a pu recevoir, sans aucun trouble une dose totale de 83 cgr. 8 d'acétylphénylhydrazine en 55 jours; le nombre de ses globules est descendu à 2.813.850 seulement, l'hémoglobine à 44 %. A ce moment là il recevait une dose de 5 cgr. de toxique tous les deux jours.

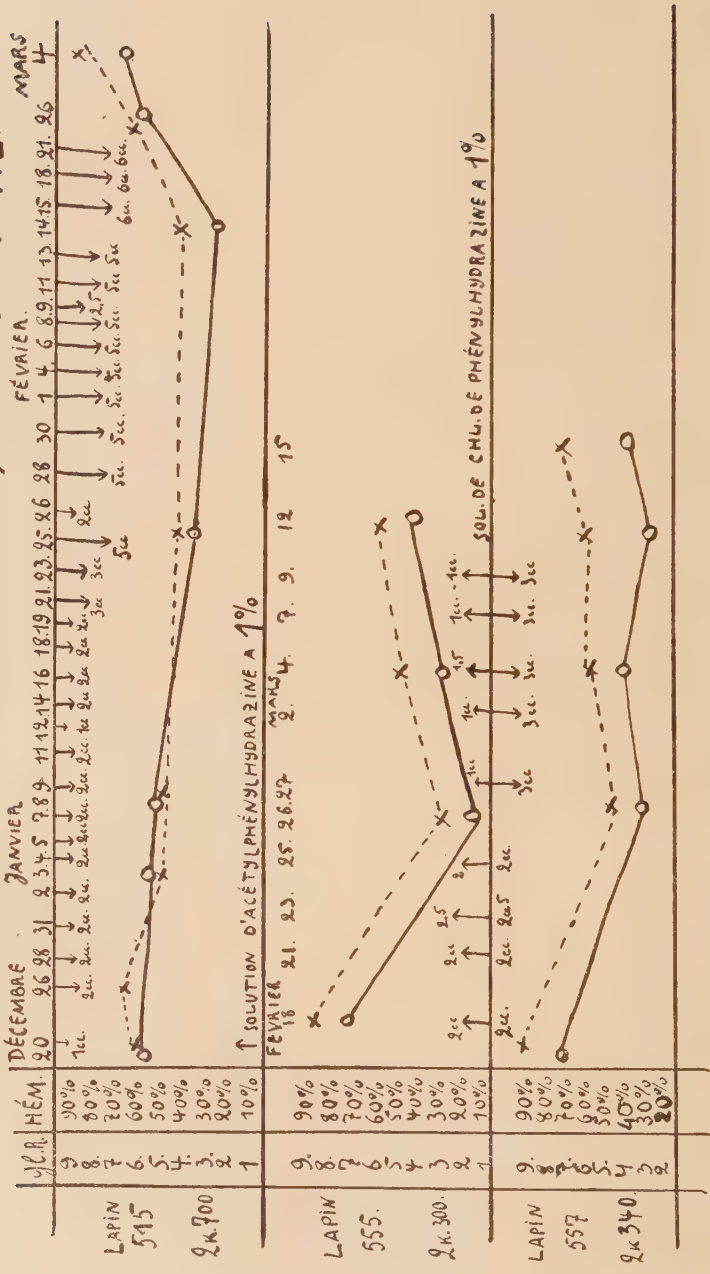
Un autre lapin n° 519 a reçu en un mois 33 cgr. d'acétylphénylhydrazine (tous les deux jours une injection de deux, puis de trois centigrammes) qui ont fait baisser le nombre des globules rouges à 2.264.000 et l'hémoglobine à 32 %; ensuite les injections ont été continuées au même rythme (à 3 cgr. par injection) pendant 18 jours, et, au bout de ce temps, nous avons eu la surprise de trouver 3.098.000 globules rouges, mais 24 % d'hémoglobine.

Le lapin n° 517 recevait une injection d'acétylphénylhydrazine tous les jours pendant dix jours; puis tous les deux jours à raison de 2 cgr. par injection pendant 21 jours, puis 3 cgr. et 4 cgr. par injection pendant 22 jours; à ce moment il avait encore 2.863.000 globules rouges et 37 % d'hémoglobine. Le lapin est mort après trois injections quotidiennes de 5 cgr. d'acétylphénylhydrazine, il a reçu en tout 87 cgr. 2 en deux mois.

En examinant les courbes qui indiquent les variations du nombre des globules rouges et de l'hémoglobine, nous faisons d'abord une première constatation: le taux d'hémoglobine semble évoluer parallèlement à celui des globules rouges.

Si nous voulons maintenant comparer la rapidité avec laquelle diminuait le nombre des globules rouges, nous voyons facilement que c'est bien le chlorhydrate de phénylhydrazine qui a agi plus vite; avec des doses totales

ANÉMIE CHRONIQUE DU LAPIN PAR LES DÉRIVÉS DE PHÉNYLHYDRAZINE.



moyennes quatre fois moins fortes que celles de l'acétylphénylhydrazine (16 cgr. au lieu de 63,6) il a produit des chutes globulaires plus accentuées que celles qui ont été obtenues avec l'acétylphénylhydrazine (1.698.300 en 8 jours et 2.414.250 en 21 jours au lieu de 2.813.850 en 55 jours, 2.264.000 en 30 jours et 2.863.000 en 53 jours).

La dose par injection était au maximum de 3 cgr. pour le chlorhydrate, mais atteignit parfois 6 cgr. pour l'acétylphénylhydrazine.

Il en résulte donc qu'avec le chlorhydrate on obtient des chutes globulaires plus marquées et en moins de temps qu'avec l'acétylphénylhydrazine.

Ainsi ces constatations sont en plein accord avec les résultats des travaux et des observations de Bodansky, de Stone et Harris, de Marr et Brindley qui ont vu expérimentalement et observé en clinique que, moins toxique que le chlorhydrate, l'acétylphénylhydrazine est aussi moins active quant à la destruction des globules rouges.

Quant à l'activité des dérivés de la phénylhydrazine dans le temps, c'est-à-dire à la durée de l'anémie obtenue par une série d'injections à partir du moment où l'on arrête le traitement, nous n'avons pas pu nous former une opinion après les expériences sur le sang des lapins.

Nous avons constaté, comme c'est archiconnu aujourd'hui, des rénovations sanguines extraordinaires ; nous avons vu des cas, avec le chlorhydrate aussi bien qu'avec l'acétylphénylhydrazine, où le nombre des globules rouges doublait presque en 3 à 4 jours (l'action du chlorhydrate nous a paru cependant plus prolongé) ; nous avons vu aussi des fluctuations et des baisses secondaires, en absence de nouvelle intoxication, comme si une partie du toxique ne commençait à agir que plusieurs jours après l'introduction du poison dans l'organisme de l'animal. Nous dirons à propos des expériences sur des rats ce que nous pensons de ce phénomène. Ici nous nous bornerons à signaler son importance capitale dans la conduite d'un traitement phénylhydrazinique.

Lorsque nous voyons le nombre des globules rouges chez un érythémique tomber, par exemple, de 7 à 5 millions, nous arrêtons l'administration du toxique ; les globules rouges descendent souvent dans les jours qui sui-

vent à 4 millions et demi, 4 millions et, parfois, encore plus bas. A un moment donné la réparation sanguine commence; souvent on craint voir remonter trop vite le nombre des hématies et l'on est tenté de redonner de la phénylhydrazine dès que le chiffre des globules commence à augmenter. Si chez un pareil malade, vient s'ajouter ce que nous appellerons l'action seconde de la phénylhydrazine ingérée précédemment, l'effet pourrait en être trop violent et amener une chute trop brutale des hématies qu'il faut toujours éviter si l'on ne veut pas risquer des accidents. Il vaut donc mieux attendre que la régénération sanguine devienne nette et aussi, nous y insistons, tenir le plus grand compte du nombre des leucocytes.

Nous venons de voir que dans les expériences sur l'intoxication chronique par la phénylhydrazine chez le lapin, les animaux qui recevaient tous les deux jours de l'acétylphénylhydrazine supportaient les doses de 4, 5 et même 6 cgr. sans accidents graves pendant une période qui n'était pas loin de deux mois; par contre, les lapins injectés avec 2,5, quelquefois 3 cgr. de chlorhydrate, arrivaient rapidement à un état d'anémie inquiétant beaucoup plus rapidement. Il est évident que si l'on avait forcé la dose, la mort de l'animal aurait été la terminaison de toutes ces expériences. Cette mort se serait produite probablement plus rapidement et avec des doses beaucoup moins importantes dans le cas du chlorhydrate.

Aussi, avons-nous eu l'idée de chercher le seuil au-delà duquel la mort devait se produire invariablement. C'est par la recherche de la dose mortelle de chacun des deux dérivés de la phénylhydrazine que nous avons commencé nos expériences sur les rats.

Nous avons injecté à toute une série de rats blancs une dose déterminée du toxique par 100 gr. de poids de l'animal.

Pour le chlorhydrate de phénylhydrazine, tous les rats qui ont reçu des doses correspondant à 10 cgr., 5 cgr., 2,5 cgr., 1,75 cgr. et 16 mgr. par 100 grammes de poids, sont morts rapidement; le rat ayant reçu la dose de 10 cgr. par 100 gr. de poids est mort en 40 minutes, le rat qui a reçu 16 mgr. pour 100 grammes est mort la deuxième nuit après l'injection.

Les rats qui ont été injectés avec des doses correspondant à 14 mgr., 12 mgr. 10 mgr. et 5 mgr. par 100 grammes de leur poids ont survécu à l'intoxication.

Ainsi la dose toxique mortelle est comprise entre 14 et 16 mgr. par 100 grammes de poids. Nous avons retenu le chiffre 16 comme dose mortelle pour le rat, et c'est en partant de ce chiffre que nous déterminions ensuite les doses à injecter aux rats pour provoquer une anémie sans crainte de mort de l'animal au cours de l'expérience.

Pour l'acétylphénylhydrazine, tous les rats qui ont reçu des doses correspondant à 15, 10, 5, 4, 3,5, 3 et 2,5 cgr. par 100 grammes de poids sont morts, mais moins rapidement que ceux qui ont reçu du chlorhydrate: le rat ayant reçu le matin 15 cgr. par 100 grammes de poids est mort dans la nuit, celui qui a reçu 10 cgr. est mort seulement la troisième nuit après l'injection, enfin celui qui a reçu 3 cgr. a vécu 5 jours et demi.

Les rats qui ont été injectés avec des doses correspondant à 2 cgr. et 1 cgr. ont survécu.

La dose toxique mortelle de l'acétylphénylhydrazine est donc comprise pour le rat blanc entre 20 et 25 mgr. par 100 grammes de poids.

On voit, en somme, que chez le rat les doses mortelles du chlorhydrate (entre 14 et 16 mgr.) et de l'acétylphénylhydrazine (entre 20 et 25 mgr.) sont assez différentes; (leur rapport est de 14/20 ou plus de 40 %). Ce qui est encore frappant dans cette expérience, c'est la rapidité d'action du chlorhydrate. Le rat injecté avec 10 cgr. de chlorhydrate meurt en 40 minutes, le rat ayant reçu la même dose d'acétylphénylhydrazine résiste deux jours; le rat n° 20 meurt dans la nuit après avoir reçu à midi 2,5 cgr. de chlorhydrate; le rat n° 63 ayant reçu la même dose d'acétylphénylhydrazine meurt seulement la 5^e nuit après l'injection.

Il est ainsi évident que la toxicité de l'acétylphénylhydrazine est moindre que celle du chlorhydrate. Si, avec cette toxicité plus atténuée, l'on pouvait obtenir la même action énergique dans le traitement de l'érythémie que celle qu'on obtient avec le chlorhydrate, dangereux pour le foie et les reins, surtout à des doses un peu élevées; si l'on pouvait surtout obtenir une durée d'hémolyse assez

prolongée qui éviterait la répétition plus ou moins fréquente des cures, la préférence pour l'acétylphénylhydrazine serait pleinement justifiée et conseillée.

Dans le cas contraire, si sa toxicité plus atténuée entraîne la nécessité d'un traitement plus long, de doses plus élevées, si l'hémolyse par l'acétylphénylhydrazine est de courte durée, auquel des deux dérivés de la phénylhydrazine donner la préférence? C'est la question que se posent Vaquez et Mouquin, c'est aussi la question que, sur leur conseil, nous nous sommes proposés à élucider en commençant nos recherches sur les variations du nombre des globules rouges et des réticulocytes dans les anémies provoquées chez des rats par le chlorhydrate et l'acétylphénylhydrazine.

Les réticulocytes ou hématies granuleuses de Fiessinger et Abrami sont ces hématies qui, par des procédés spéciaux de coloration vitale, sans fixation préalable, présentent dans leur protoplasma des granulations, colorables par les bleus basiques, soit agglomérés en amas ou en couronnes, soit reliées entre elles par un réseau qui donne l'aspect d'un réticulum, d'où le nom de réticulocytes qui leur a été donné par les auteurs américains.

Ils sont très différents des autres hématies granuleuses à grains basophiles, appelés érythrocytes ponctués, qui se voient au cours de certaines intoxications, en particulier par le plomb. La distinction entre ces deux variétés est très facile, d'abord par l'aspect morphologique de ces érythrocytes dont les grains, de petites dimensions, ne sont pas reliés entre eux et surtout parce que ces grains ne peuvent être mis en évidence par des colorants basiques que sur des préparations de sang fixé par l'alcool.

Les réticulocytes se voient dans l'ictère hémolytique, dans certaines anémies en réparation, que celle-ci soit spontanée ou consécutive à un traitement; ils représenteraient un stade de maturation des globules rouges. Les érythrocytes ponctués seraient des hématies malades altérés par le toxique.

Pappenheim, le premier, a pu mettre en évidence les réticulocytes ou hématies à granulations vitales, en 1895.

Depuis, de nombreux auteurs ont poursuivi l'étude de ces hématies. C'est surtout au début de ce siècle que Sabrazès, Chauffard et Fiessinger, Widal, Abrami et Brulé, Moravitz, puis Harrop, Jouy et Vallée ont montré l'intérêt que présente la recherche de ces éléments dans certains cas pathologiques, comme l'ictère, l'anémie, tant au point de vue du diagnostic que du pronostic.

Nous ne dirons rien de la nature, ni de la constitution chimique, vraisemblablement lipoïdique, de la substance réticulocytaire: ce sont des questions encore très controversées à l'heure actuelle.

Nous indiquons dans un chapitre ultérieur le procédé de coloration que nous avons employé pour déceler les réticulocytes dans le sang des rats. Il y en a de très nombreux: tous sont basés sur l'action d'un colorant basique sur le sang frais non fixé.

Chez le rat normal, avant toute injection de toxique, nous avons toujours trouvé un nombre de réticulocytes qui variait entre 1 et 3 %, dans des cas plus rares ce chiffre était plus élevé et atteignait 4 et même 7 %. Cela, d'ailleurs, n'a qu'une importance relative, car l'anémie aiguë provoquée par les injections de sels de phénylhydrazine s'accompagne généralement de taux de réticulocytes de la valeur de 50, 80 et même 97 %.

Les poussées de réticulocytose ont une importance capitale dans l'étude concernant le traitement par la phénylhydrazine parce qu'elles sont, en somme, un signe évident qui traduit la réaction de l'organisme contre l'effet du toxique. Et, lorsque justement on cherche à prolonger cet effet, comme c'est le cas dans le traitement de la maladie de Vaquez, les grandes poussées de réticulocytes pourraient ne pas être trop à souhaiter, elles traduiraient la tendance de l'organisme à refaire rapidement les globules rouges pour remplacer ceux qui viennent d'être détruits; elles nécessiteront de ce fait l'administration de doses plus fortes du toxique, des cures plus prolongées, par conséquent les risques du traitement seront augmentés.

Il est bien établi actuellement que l'apparition des réticulocytes dans le sang est un signe de suractivité de la moelle osseuse qui expédie dans la circulation ces hématies de maturation « imparfaite et hâtive » comme les défi-

nissaient déjà en 1907 Chauffard et Fiessinger. Depuis les expériences de Whipple sur les anémies et les études cliniques de Minot et Murphy, on connaît l'importance des crises réticulocytaires chez les animaux traités avec succès par le foie de veau. Tout récemment N. Fiessinger et C.-M. Laur ont mis au point la question des réticulocytes, non seulement en ce qui concerne leur morphologie, leur nature, les techniques de leur coloration, mais aussi ils ont étudié la réticulocytose chez l'homme normal et dans les cas pathologiques; ils envisagent la réticulocytose sous l'aspect d'une réponse à un appel, où l'appel est un processus destructeur de globules rouges porté à un degré suffisant, et la réponse est un processus réparateur médullaire, hâtif et imparfait. Si au cours d'une anémie la moelle osseuse est épuisée on ne voit pas apparaître des poussées de réticulocytes.

Pétrequin, dans une excellente revue générale sur les hématies à granulations vitales, a rassemblé un faisceau d'arguments indiscutables, avec des expériences à l'appui, qui démontrent la nature jeune des réticulocytes et leur rôle de défense.

Dans le sang des anémiques, ils coexistent avec d'autres signes de rénovation sanguine: polychromatophilie, anisocytose, présence de quelques normoblastes. L'augmentation des échanges respiratoires des anémiques est due à la présence des réticulocytes; avant Pétrequin, Roessingh, Cohn, Harrop, etc..., ont déjà remarqué que le « métabolisme du sang » est en rapport direct avec le taux des réticulocytes du sang étudié.

Et l'on sait depuis longtemps que le métabolisme accru est une des caractéristiques des tissus jeunes.

Schwalbe et Jolly en 1902, Melchior, Rosenthal et Licht en 1926, ont étudié la résistance globulaire des réticulocytes dans le sang en processus hémolytique chez des animaux intoxiqués par divers toxiques, entre autres par la phénylhydrazine, et ont constaté que cette résistance est beaucoup supérieure à celle des hématies non granuleuses. Pétrequin l'a confirmé en se basant sur des expériences qu'il avait faites avec du sang des malades anémiques au cours de l'ictère hémolytique.

Si nous nous sommes écartés un peu de notre sujet

pour insister sur ces notions déjà bien connues aujourd'hui, c'est uniquement pour ne pas perdre de vue pendant tout ce qui va suivre une notion essentielle concernant les réticulocytes: c'est que l'augmentation du nombre d'hématies granuleuses n'est nullement proportionnelle à l'intensité de l'anémie, donc de l'intoxication, mais est proportionnelle à l'intensité avec laquelle se fait la régénération sanguine, c'est-à-dire à la capacité de la moelle osseuse.

Cliniquement il existe des anémies avec régénération sanguine plus ou moins accusée et d'autres qui n'en ont aucun signe et s'accompagnent d'une sorte de blocage de la moelle osseuse. L'anémie de la phénylhydrazine (chlorhydrate et acétylphénylhydrazine) appartient au groupe à régénération active avec production de méthémoglobine pour Pasckhis et Taylor; l'appareil hématopoiétique, loin d'être sidéré, réagit très intensément. Seulement, cette activité de la moelle osseuse, qui fabrique en hâte des hématies réticulées pour remplacer celles qui sont détruites par le toxique, doit aussi avoir une limite. Si les doses de toxique sont élevées et répétées, la destruction des globules rouges est très active et il arrive un moment où la provision de réticulocytes est épuisée et la moelle n'a plus d'éléments nécessaires pour en fabriquer d'autres. C'est à ce moment que le nombre des réticulocytes dans le sang baisse rapidement parfois brusquement, et c'est un signe de très mauvais augure, à condition que le nombre des globules rouges, toujours sous l'influence du toxique, n'ait pas suivi parallèlement une marche inverse. On peut dire presque assurément que l'animal mourra rapidement, même si l'on n'administre plus de toxique, à partir du jour où la diminution brusque ou rapide du nombre des réticulocytes a été constatée; en effet, la phénylhydrazine a une action qui peut se prolonger plusieurs jours, et cela a été constaté par des cliniciens et par des expérimentateurs.

Il va de soi que cette éventualité ne s'observe jamais avec des doses de phénylhydrazine qu'on emploie en thérapeutique humaine; la réticulocytose y est de la valeur de 3 à 15 %. Au contraire, chez l'animal en expérience d'anémie aiguë, qui reçoit, proportionnellement à son

poids, des doses de quatre à dix fois plus élevées en injections que ne reçoit l'homme per os, il est permis de voir des poussées de réticulocytes à 30, 50, 80 et même 99 %. La moelle réagit vigoureusement jusqu'à son épuisement complet.

Nous n'avons pas cherché à atteindre cet épuisement de la moelle et à provoquer la mort de l'animal, car nous voulions pouvoir suivre pendant un certain temps les variations du nombre des hématies et des globules granuleux.

Ayant déterminé la dose toxique mortelle pour les deux dérivés de la phénylhydrazine, nous avons commencé, pour provoquer une anémie aiguë, à administrer à l'animal, sous forme d'injections sous-cutanées, la valeur de la moitié de la dose mortelle et nous répétions la même injection au bout de 48 heures. Nous avons fixé à 8 mmgr. par 100 grammes de poids cette demi-dose mortelle pour le chlorhydrate et à 10 mmgr. par 100 grammes de poids pour l'acétylphényldrazine.

Malheureusement, un certain nombre d'animaux ainsi traités sont morts assez rapidement, et nous avons décidé de changer la technique en n'injectant que le quart de la dose mortelle (4 mmgr. et 5 mmgr. par 100 grammes de poids) et de faire en tout trois injections, une tous les deux jours.

Nous faisons la numération des globules rouges et des réticulocytes avant la première injection et ensuite régulièrement tous les deux jours à partir de la deuxième ou de la troisième piqûre.

Nous donnons plus loin le compte rendu de nos expériences et nous nous bornons ici à exposer les constatations que nous avons pu faire en observant la marche des deux éléments qui nous intéressaient : le nombre des globules rouges et celui des réticulocytes.

Si nous ne considérons pour le moment que la marche de la courbe globulaire dans son ensemble, d'une part, chez des rats anémiés par l'acétylphénylhydrazine et, d'autre part, chez ceux qui ont reçu du chlorhydrate, nous constatons que la première agit plus lentement que le second et avec moins d'intensité quant à la destruction des globules rouges.

L'action de la première injection sur les globules rouges

ne semble commencer qu'après un intervalle variable d'un animal à l'autre entre 1 et 5 jours; cet « intervalle latent » pendant lequel la baisse de la courbe globulaire est très faible, est un peu plus long pour l'acétylphénylhydrazine (rat n° 72) que pour le chlorhydrate (rats n° 26 et n° 31).

Chez presque tous les animaux, nous avons remarqué que la chute globulaire consécutive à la 2^e injection est plus manifeste, plus brutale que celle qui suit la 1^{re} piqûre (rats 31, 87, 93, 88 et 89). C'est d'autant plus intéressant à constater que la 3^e *injection*, lorsque l'état d'anémie permettait de la pratiquer, n'entraînait en général qu'une diminution du nombre des hématies beaucoup moins considérable que les deux premières: (rats 68, 69, 93). Ce fait est vraisemblablement dû à ce que la réaction réticulocytaire a déjà eu le temps de se faire au maximum et ainsi, un certain nombre de globules rouges détruits se trouve remplacé par ces hématies de secours. Nous rappellerons cette intéressante constatation lorsque nous étudierons tout à l'heure l'évolution de la courbe réticulocytaire.

Quant au degré exact d'anémie ainsi atteint, il est plus manifeste avec le chlorhydrate, surtout si l'on tient compte du fait que chaque injection de ce produit comprenait 4 mgr. et celle de l'acétylphényldrazine 5 mgr. par 100 grammes de poids de l'animal. Nous avons même fait à un rat trois injections de ce dernier dérivé dont chacune comprenait 7 mgr. du toxique par 100 gr. de poids (1/3 de la dose mortelle); même dans ce cas le taux le plus bas des globules rouges n'est pas descendu au-dessous de 3 millions (rat n° 93), tandis qu'avec souvent seulement deux injections de chlorhydrate à raison de 4 mgr. de toxique par 100 gr. de poids, nous obtenions un chiffre de la valeur de 2.500.000 (rats 87, 89, 37).

Il ne semble pas que la durée de l'anémie soit en rapport avec la nature du dérivé phénylhydrazinique: avec le chlorhydrate, aussi bien qu'avec l'acétylphénylhydrazine, nous avons vu l'anémie se maintenir pendant un temps variant entre 8 et 15 jours, et cela après une, deux ou trois injections du toxique (nous comprenons par la durée de l'anémie le temps compris entre la dernière injection et le jour où le taux des globules rouges revient sensiblement à celui qui existait avant l'expérience). Ce fait prouve la

grande rapidité avec laquelle se répare l'anémie phénylhydrazinique, constatation faite d'ailleurs par tous les expérimentateurs. C'est d'autant plus remarquable que les doses totales que nous avons injectées étaient équivalentes dans un bon nombre de cas aux $\frac{3}{4}$ de la dose mortelle (12 mgr. de chlorhydrate, 16 à 21 mgr d'acétylphénylhydrazine).

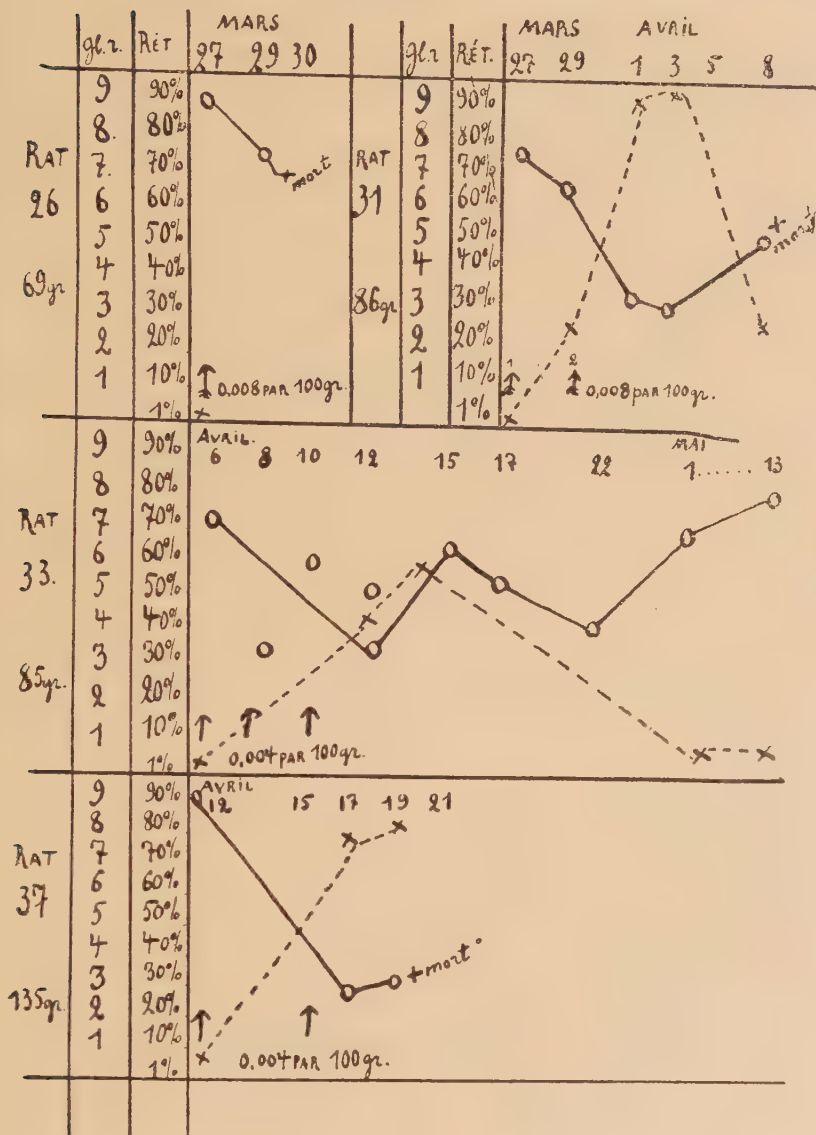
Si la durée de l'anémie ne nous a pas paru dépendre de la nature du dérivé de la phénylhydrazine employé, elle nous semble par contre avoir été en rapport avec le taux des réticulocytes dont nous étudierons maintenant l'évolution.

En examinant les courbes ci-jointes, nous avons tout de suite une première idée de la marche du nombre des réticulocytes dans le sang des rats qui ont reçu des injections de chlorhydrate ou d'acétylphénylhydrazine: c'est d'abord l'augmentation rapide de ce nombre, augmentation qui parfois atteint presque 100 %; ce taux impressionnant n'est pas toujours en rapport avec la valeur de la chute des hématies. La courbe des réticulocytes varie en sens inverse de celle des globules rouges, croise cette dernière une première fois, puis, si l'administration du toxique est arrêtée, redescend et rencontre de nouveau la courbe globulaire, c'est là un fait connu et nous n'y insisterons pas.

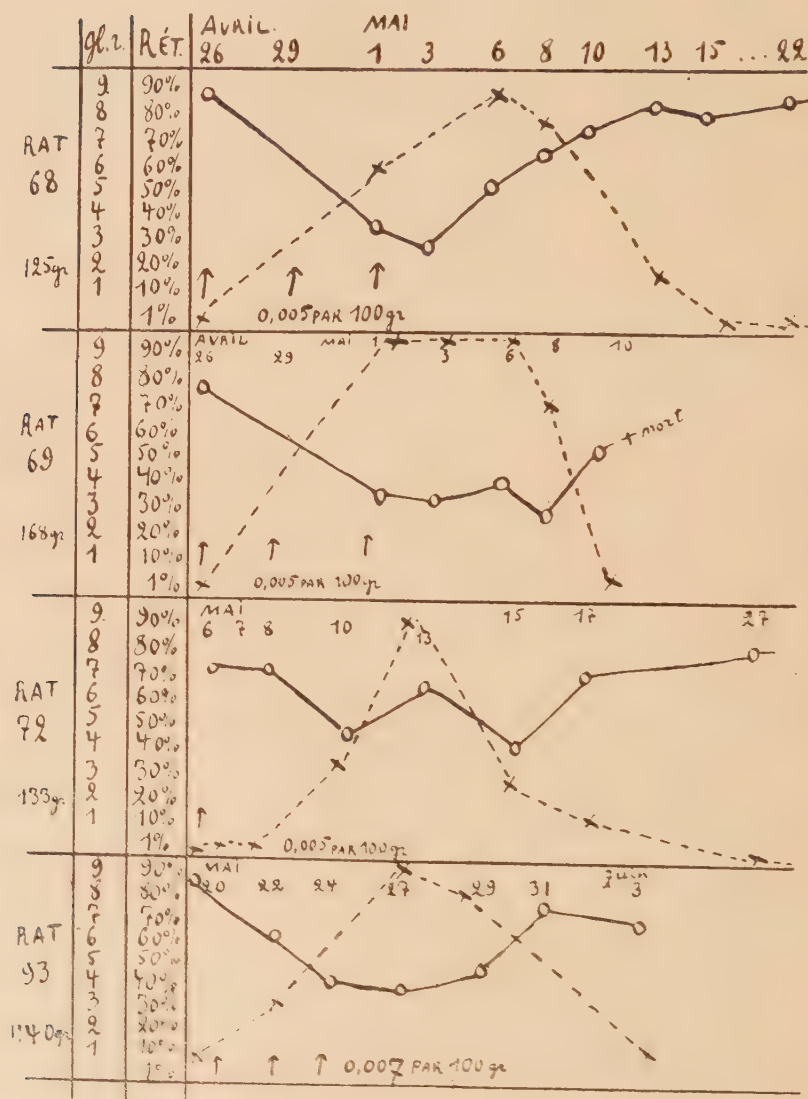
Nous nous arrêterons, au contraire, sur certaines constatations que nous avons pu faire en étudiant de près le rapport qui existe entre la chute des globules rouges et l'augmentation des réticulocytes. Le nombre des réticulocytes commence à s'élever en même temps que baisse celui des globules; chez le rat n° 72, par exemple, qui n'a reçu qu'une seule injection d'acétylphénylhydrazine, le taux des hématies granuleuses reste aux environs de la normale tant que la chute globulaire ne s'est pas manifestée (du 6 au 8 mai).

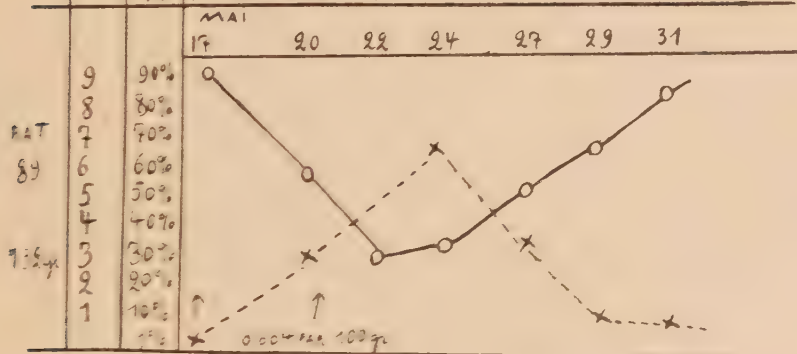
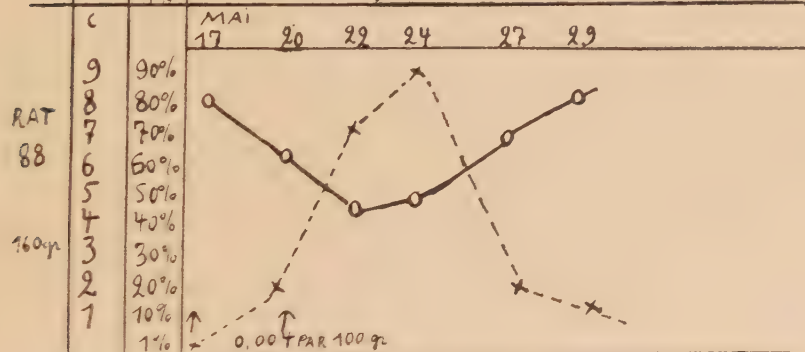
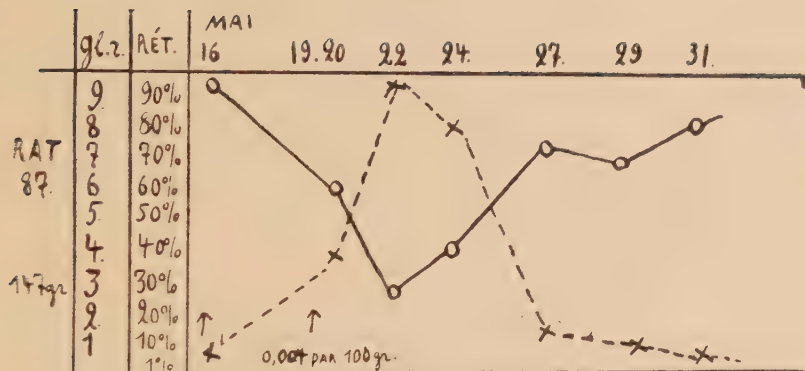
Nous n'avons pas pu constater lequel de ces deux processus précède l'autre; il serait tentant d'admettre que l'atteinte des premières hématies ne les fait pas disparaître de la circulation, mais les rend déjà inaptés à remplir leur fonction de véhicule d'oxygène; ce premier coup porté aux hématies par le toxique déterminerait déjà une première décharge de réticulocytes qui viennent suppléer

ANÉMIE AIGÜE DU RAT PAR LE CHL. DE PHÉNULHYDRAZINE.



ANÉMIE AIGÛE DU RAT PAR L'ACÉTYLPHÉNYLHYDRAZINE.





les globules défailants. A ce moment, on pourrait, peut-être, trouver en dehors d'une réticulocytose débutante, une augmentation légère et passagère du nombre des globules rouges. A priori cela paraît absurde, mais on sait avec quelle fréquence se vérifie la loi qui veut qu'une fonction passe par une courte période d'excitation avant d'être abolie par un agent toxique ou même physiologique. On sait d'autre part que la polyglobulie des altitudes est consécutive au fait que le nombre préexistant des globules rouges devient insuffisant pour remplir la fonction normale d'hématose.

L'hypothèse paraît encore plus vraisemblable lorsqu'on se rappelle qu'il existe des polyglobulies expérimentales provoquées par l'administration de certaines substances chimiques. Arrak, en 1927, donne à des lapins de petites doses d'acéthylphénylhydrazine (pyrodine) ou de toluyloxydianiline et constate l'augmentation du taux de l'hémoglobine et des hématies avec légère augmentation du nombre des leucocytes; il peut entretenir la polyglobulie ainsi obtenue pendant des mois et la faire disparaître en cessant l'administration du toxique.

En clinique on constate aussi quelquefois l'augmentation légère et inexplicable du nombre des hématies dans les tous premiers jours du traitement par la phénylhydrazine.

Evidemment, pour élucider cette question dans le cas particulier que nous étudions, il faudrait faire des examens de sang très répétés (toutes les deux heures par exemple); il s'agit en effet d'animaux recevant des doses élevées de toxique et, si notre hypothèse est exacte, le moment précis où se produit la première poussée réticulocytaire déterminant une légère et passagère élévation du nombre des hématies, doit-être vraisemblablement d'une durée très éphémère.

Les deux processus, élévation du nombre des réticulocytes et diminution de celui des globules rouges, une fois commencés, évoluent dans les cas typiques d'une façon caractéristique bien connue: la courbe d'hématies granuleuses monte, et celle des globules descend jusqu'à la cessation de l'administration du toxique et pendant les quel-

ques jours qui suivent, puis les deux courbes évoluent en sens inverse et finissent par atteindre leur niveau initial.

Nous avons essayé d'établir d'après les courbes obtenues quel rapport pourrait exister, d'une part, entre le taux des réticulocytes et la durée de l'anémie provoquée par le phénylhydrazine et, d'autre part, entre le taux des réticulocytes et les baisses secondaires des globules rouges.

I. — *Réticulocytes et durée de l'anémie provoquée par la phénylhydrazine.*

Lorsque nous disions que la nature de l'un ou de l'autre des deux dérivés de la phénylhydrazine ne paraît pas avoir d'influence sur la plus ou moins grande durée de l'anémie, nous avons fait entrevoir que celle-ci a semblé être en rapport avec le taux des réticulocytes. En effet, en étudiant les différentes courbes, nous avons remarqué que, chaque fois qu'il y avait de très grandes poussées de réticulocytes (au delà de 80 %), la réparation sanguine commençait à se faire au bout de 2 à 8 jours (rats 26, 68, 69, 72, 87, 88, 89, 93). Chez le rat n° 33, dont les réticulocytes n'ont pas dépassé 52 %, le taux des globules rouges s'est maintenu à un niveau assez bas pendant 14 jours après la dernière injection du toxique.

Nous nous gardons, bien entendu, de tirer des conclusions de ces quelques observations trop restreintes; cependant, nous n'avons pas pu nous empêcher de nous demander si l'insuffisance du taux des réticulocytes ne dépend pas elle-même de la diminution de leur résistance; ainsi, une partie de ces globules granuleux se trouverait détruite par le toxique dès leur apparition dans le courant sanguin et favoriserait le maintien du nombre total des globules rouges à un niveau assez bas pendant un temps plus ou moins long.

Pétréquin, à la suite de Schwalbe, Jolly, Melchior, Rosenthal, Licht, etc., a démontré que la résistance des globules réticulo-granulo-filamenteux est supérieure à celle des hématies adultes normales.

Dans le sang de l'animal qui reçoit de la phénylhydrazine, la résistance globulaire est diminuée en général; cette diminution de la résistance est beaucoup plus mar-

quée pour les hématies adultes que pour les réticulocytes. Il serait alors possible que chez certains animaux, pour une raison quelconque, la baisse de la résistance globulaire à la phénylhydrazine soit plus marquée que normalement, ce qui permettrait au toxique, non seulement de détruire un plus grand nombre de globules rouges, mais aussi une certaine quantité de réticulocytes.

M.-P. Gley a cherché, au cours de ses travaux sur l'anémie, si la phénylhydrazine en solution à 1 0/00 diminue la résistance globulaire in-vitro; il a obtenu le début de l'hémolyse avec du sérum à 7 0/00 au lieu de 5,95 dans le tube témoin sans phénylhydrazine.

Nous n'avons pas pu étudier, au cours de nos expériences, la résistance globulaire, mais un fait nous a permis de penser qu'elle diminue in-vivo chez l'animal injecté avec de la phénylhydrazine; nous procédions à la coloration vitale des hématies pour la recherche des réticulocytes par la méthode de Widal, Abrami et Brûlé, qui nécessite la centrifugation de quelques gouttes de sang mélangé à du sérum physiologique à 9 0/00 et au colorant.

Pour le sang de rat normal dont la résistance sanguine est ordinairement élevée, on emploie du sérum à 6 0/00.

Dans un certain nombre de cas nous n'avons pas obtenu de culot de centrifugation, le sang étant hémolysé avec du sérum à 6 0/00; mais, si nous prenions ensuite du sérum à 9 0/00, l'opération réussissait parfaitement. Comme ce phénomène d'hémolyse ne se produisait qu'avec du sang des rats qui ont déjà reçu des injections de phénylhydrazine (du chlorhydrate aussi bien que de l'acétyl) et jamais avec celui des rats neufs, nous avons conclu que la résistance globulaire diminue au cours de l'administration du toxique en question; cette diminution de la résistance pourrait même atteindre les réticulocytes et en favoriser ainsi la destruction d'un certain nombre; comme conséquence, on aura l'apparence d'une anémie plus prolongée que celle qui s'observe lorsque le taux des réticulocytes est franchement élevé.

II. — *Réticulocytes et baisses secondaires du nombre des globules rouges.*

On sait depuis Herbert, Giffin et Allen, N. Fiessinger et Laur, que le nombre des globules rouges qui, après l'arrêt de l'intoxication par la phénylhydrazine, a déjà presque atteint son chiffre initial, peut, sans nouvelle introduction du poison, esquisser une baisse momentanée qui est très passagère et se répare rapidement.

Nous pensons que ce phénomène a également un rapport étroit avec le taux des réticulocytes. Nous l'avons observé toujours au moment où le nombre des réticulocytes diminuait très rapidement ou brusquement (rat 68: du 13 au 15 mai; rat 69: du 6 au 8 mai; rat 72: du 13 au 15 mai; rat 33: du 15 au 22 mai; rat 87: du 27 au 29 mai).

Cela n'est qu'une constatation qu'il s'agit d'expliquer. Lorsqu'on cesse l'intoxication par la phénylhydrazine, la quantité des globules rouges commence à augmenter, en même temps que celle des réticulocytes diminue; ordinairement ces deux phénomènes évoluent très étroitement liés entre eux; plus rapide est la montée globulaire, plus vite le nombre des réticulocytes diminue; il suffit, pour s'en rendre compte, d'examiner les courbes des rats 37, 87, 68, 63, 93, 88, 89. Pendant cette évolution, pour que le nombre total des globules augmente, il doit se produire nécessairement de nouvelles décharges de réticulocytes; d'autre part, pour que le pourcentage des réticulocytes diminue, un grand nombre de ceux-ci doit arriver à la maturité complète; le premier processus, la décharge de nouveaux réticulocytes va en décroissant à mesure que l'on s'éloigne de la dernière administration du toxique; le second, par contre, qui est forcément plus actif puisque le pourcentage total des réticulocytes diminue, continue vraisemblablement au même rythme jusqu'à ce que les hématies granulueuses arrivent toutes à la maturité.

Que peut-il se produire lorsqu'on constate, au lieu d'une croissance régulière de la courbe globulaire, une descente imprévue, quelquefois même au moment où le nombre des globules rouges atteint presque la normale? Nous avons vu que ce phénomène se produit chaque fois que la courbe

des réticulocytes baisse trop brusquement. Il est logiquement impossible d'expliquer cette nouvelle anémie passagère par la destruction d'un certain nombre de réticulocytes par le toxique que l'on n'administre plus depuis plusieurs jours, quelquefois depuis deux à trois semaines.

Même si l'on admet la possibilité d'un effet retardé du toxique qui ne serait pas complètement éliminé de l'organisme, il n'y a pas de raison pour qu'il commence à détruire les réticulocytes qui ont résisté jusqu'ici à son action et dont le taux a été très élevé pendant que la courbe globulaire était au plus bas. D'autre part, ce phénomène d'anémie secondaire n'est pas comparable à celui que nous avons étudié sous le nom d'intervalle latent et qui s'observe tout au début du traitement. Nous ne pensons pas, en effet, que des globules rouges touchés par le toxique et devenus inutiles 10 à 20 jours auparavant, puissent conserver leur forme pendant si longtemps avant d'entrer en désagrégation et de disparaître de la circulation.

Enfin, cette baisse secondaire du nombre des hématies ne peut pas s'expliquer par une fatigue momentanée de la moelle osseuse qui ralentit les envois de réticulocytes dans le courant sanguin; en effet, dans ces cas on devrait, lorsque l'anémie secondaire se répare à son tour, voir une nouvelle élévation du taux des réticulocytes; nous n'en avons observé dans aucun des cas étudiés.

La seule hypothèse qui nous paraît plausible est la suivante: la destruction globulaire par la phénylhydrazine étant terminée du fait de l'arrêt du traitement, l'anémie se répare en général rapidement et progressivement; la moelle osseuse ne recevant plus d'appel de l'organisme, ralentit l'expédition des réticulocytes; c'est dans les cas où la suractivité médullaire, devenue superflue, diminue rapidement que l'on observe une descente précipitée de la courbe réticulocytaire, cette descente s'expliquant par la transformation des hématies granuleuses existantes en globules normaux dont la place n'est plus occupée par le même nombre de nouveaux réticulocytes expédiés par la moelle. Ceci peut être suffisant pour expliquer une baisse momentanée de la courbe globulaire; ceci explique aussi

pourquoi cette baisse secondaire n'est jamais grave et se répare dès le lendemain.

Il ne va pas de même lorsque le pourcentage des hématies granuleuses diminue brusquement au moment où le nombre des globules rouges n'a pas encore commencé à croître, et d'autant plus s'il continue à baisser: ce phénomène serait d'un mauvais pronostic; il indiquerait la difficulté qu'a la moelle à remplacer les globules qui se détruisent par de nouvelles décharges d'hématies granuleuses et pourrait faire redouter son incapacité totale.

Cette question a été très bien étudiée par J. Kiraly dans les états infectieux, on l'a beaucoup étudiée dans les anémies. Gawrilow l'a étudiée expérimentalement dans les anémies provoquées chez les lapins par la phénylhydrazine. Cet auteur insiste particulièrement, comme Kiraly, sur la valeur qualitative des réticulocytes. On a depuis longtemps décrit les différents aspects des globules réticulés suivant l'abondance et la disposition de leur substance granulo-filamenteuse: en pelote, en couronne, en filaments, en grains isolés ou réunis. (Heilmeyer, Seyfahrt, Jurgens, Moldawski.)

Il semble que les différents aspects dépendent du stade de maturation des réticulocytes: plus l'hématie est jeune, plus le réticulum est dense, en pelotte ou à gros grains agglomérés au centre laissant voir quelquefois un très mince liseré de protoplasma à la périphérie; le réticulum se raréfie au cours du développement normal, devient de plus en plus clair, à granulations de plus en plus fines.

Au cours de nos expériences sur les rats, nous avons eu l'occasion d'observer toutes les variétés de réticulocytes et, à ce point, nos constatations sont absolument semblables à celles de Gawrilow. Il a vu que la proportion des réticulocytes de grosse structure s'élève progressivement à mesure qu'on pousse l'intoxication; ce sont les réticulocytes fortement granulés qui se montrent en quantité prédominante au degré le plus grave de l'anémie (au moment même où le pourcentage des réticulocytes est le plus élevé et le taux des globules le plus bas) et, plus la figuration quantitative du sang se rapproche de la normale, plus les grosses granulations disparaissent pour céder le pas aux formes finement granulées, filamenteuses.

Ces constatations concordent logiquement avec l'idée que l'on peut se faire de l'évolution d'une anémie provoquée par la phénylhydrazine: pour remplacer les globules détruits, la moelle osseuse expédie dans la circulation des formes de plus en plus jeunes. Les réticulocytes à gros grains agglomérés qui semblent occuper toute l'étendue de l'hématie sont les réticulocytes les plus jeunes; à ce moment-là, on trouve déjà un assez grand nombre de normoblastes qui représentent un stade plus jeune encore de l'hématie, et souvent, quelques mégalo blasts; quand l'intoxication est arrêtée on observe les mêmes formes, mais en sens inverse. Comme Kiraly dans les états infectieux, Gawrilow attribue une très grande importance à la valeur qualitative des réticulocytes dans l'anémie par la phénylhydrazine; il croit que la capacité réactionnelle de la moelle osseuse est indiquée par le nombre prédominant des globules de forte structure, tandis que son incapacité est révélée par leur brusque diminution ou leur disparition.

A ces notions de la valeur quantitative et qualitative des réticulocytes nous n'avons qu'à ajouter un mot concernant leur nombre et leur aspect au cours de l'anémie provoquée chez le rat par le chlorhydrate et l'acétylphénylhydrazine. En ce qui concerne le nombre, les points culminants chez les rats injectés avec le chlorhydrate étaient de:

93, 52, 80, 99, 84 et 63 %;

Chez les rats qui ont reçu de l'acétylphénylhydrazine:

85, 99, 93 et 98 %.

Il semble donc que les poussées réticulocytaires étaient plus fortes chez les rats injectés avec l'acétylphénylhydrazine.

En ce qui concerne la valeur qualitative, il nous semble qu'on rencontre plus de réticulocytes à forte structure réticulaire et à gros grains dans le sang des rats traités par l'acétylphénylhydrazine que dans le sang des rats traités par le chlorhydrate. Si nous admettons que les hématies granuleuses à forte structure réticulaire sont les réticulocytes les plus jeunes, le fait qu'on les rencontre en nombre d'autant plus élevé que l'est le nombre total des réticulocytes devient compréhensible.

*Courbes des réticulocytes
et signes de régénération sanguine.*

La preuve que les réticulocytes à gros grains confluent occupant presque toute la surface de l'hématie sont les éléments réticulaires les plus jeunes est fournie par la présence dans le sang, au moment où cette forme d'hématie granuleuse prédomine, des autres signes de réparation sanguine poussés au maximum :

La polychromatophilie est souvent extrêmement accusée, ainsi que l'anisocytose ;

La poikilocytose l'est moins ;

On trouve des normoblastes et des hématies à restes nucléaires assez abondants seulement lorsque l'anémie phénylhydrazinique est très poussée.

Dans deux ou trois cas nous avons même trouvé quelques mégaloblastes.

Ainsi, on peut suivre tous les stades par lesquels passent les globules rouges avant d'arriver à la maturité complète : mégaloblastes, normoblastes, hématies à restes nucléaires, réticulocytes à forte structure réticulaire, à granulations volumineuses et confluentes, réticulocytes à réseau clair et grains fins, réticulocytes où il n'y a que quelques grains fins et quelques filaments qui les réunissent, enfin hématies adultes.

Beaucoup d'expérimentateurs ont constaté le parallélisme qui existe entre le nombre des réticulocytes et celui des hématies polychromatophiles.

Sabrazès a remarqué en 1920 que les réticulocytes sont bien mis en évidence par la coloration vitale, mais que sur les préparations fixées par l'alcool et colorées par le bleu de méthylène ils ne présentent plus l'aspect granulo-réticulé, mais se révèlent pour la plupart polychromatophiles, d'une teinte bleuâtre, contrastant avec la teinte vert clair des hématies normales, bien imprégnées d'hémoglobine, arrivées à maturité,

Fiessinger et Abrami disent que la proportion des hématies qui se montrent polychromatophiles dans le sang fixé correspond sensiblement à celle des hématies granuleuses révélées par la coloration vitale.

Comme ces auteurs, nous avons constaté au cours de nos expériences un parallélisme frappant entre le chiffre des réticulocytes et l'abondance des hématies polychromatophiles. L'anisocytose est très marquée, surtout pendant la période de la montée réticulocytaire; il nous semble que les hématies qui nous apparaissaient plus grandes, plus étalées, étaient des globules adultes et que les petites cellules, en général d'un bleu net, étaient des réticulocytes.

Nous faisons à part la coloration vitale et la coloration après fixation par l'alcool. Nous n'avons pas fait de lames à double coloration, comme le conseillent N. Fiessinger et Laur, et n'avons donc pas pu vérifier si notre supposition était exacte.

La poïkilocytose a été très variable, en général peu marquée. Quant aux normoblastes, nous avons dit que nous les trouvions facilement, surtout lorsque les poussées réticulocytaires étaient très grandes, avec beaucoup d'éléments à gros grains, et au moment où le taux des globules rouges était au plus bas. C'est pendant ces périodes également que nous avons trouvé quelques mégaloblastes.

Il sera assez difficile de résumer les résultats de notre travail expérimental, et surtout d'en tirer des conclusions qui pourraient servir en thérapeutique humaine parce que les faits constatés chez l'homme, chez le lapin et chez les rats ne concordent pas toujours. D'ailleurs, cette discordance se rencontre assez fréquemment et nous n'oublions pas la phrase que répétait souvent notre maître, M. G. Faroy: « Il est difficile de conclure de l'animal à l'homme, et, surtout, de l'animal sain à l'homme malade. »

Nous n'oublions pas non plus ce que disait notre maître Vaquez: « le travail de laboratoire n'est pas tout, il ne doit qu'aider la clinique, il faut toujours partir du malade et observer d'abord le malade. »

Trois genres d'expériences nous ont permis de comparer l'activité de deux médicaments qui nous intéressent:

- a) L'intoxication mortelle chez le rat;
- b) L'anémie aiguë du rat;
- c) L'intoxication chronique chez le lapin.

Voici ce qui nous apparaît:

A. — *Les points communs.*

1. — Le chlorhydrate ou l'acétylphénylhydrazine administrés aux animaux en injections sous-cutanées, tuent l'animal par anémie suraiguë ou aiguë, si les doses ont été suffisantes; sinon provoquent une anémie subaiguë ou chronique qui se répare toujours, souvent très rapidement, dès que l'on cesse l'administration du toxique.

2. — L'anémie aiguë du rat provoquée par le chlorhydrate ou l'acétylphénylhydrazine s'accompagne d'une très forte réticulocytose qui, au même titre que la polychromatophilie, l'anisocytose et l'apparition des normoblastes, traduit l'activité intense du système hématopoïétique.

3. — L'évolution de la courbe des hématies granuleuses comparée à celle de la courbe des globules rouges a une grande importance dans l'évolution de l'anémie aiguë du rat par le chlorhydrate ou l'acétylphénylhydrazine.

a) La diminution brusque du taux des réticulocytes, plusieurs jours après la dernière administration de toxique, au moment où le nombre des hématies se rapproche de la normale, ne traduit que la fin de la réaction hématopoïétique et ne comporte aucune conséquence fâcheuse;

b) Une diminution brusque du taux des réticulocytes qui se produit au moment où le nombre des hématies diminue ou est stationnaire traduirait la défaillance ou l'épuisement du système hématopoïétique et doit faire redouter l'aggravation de l'anémie.

c) Une réaction réticulocytaire faible ou moyenne par rapport à l'intensité de l'anémie aiguë provoquée permettrait de prévoir que celle-ci durera plus longtemps que dans les cas normaux s'accompagnant de fortes poussées réticulocytaires.

B. — *La différence.*

1. — Le chlorhydrate de phénylhydrazine tue le rat plus vite que l'acétylphénylhydrazine avec des doses moins élevées.

2. — Il semble que le chlorhydrate de phénylhydrazine

provoque chez le rat une anémie aiguë plus rapidement et que celle-ci est plus forte que celle qui est produite par l'acétylphénylhydrazine.

3. — La durée de l'anémie aiguë par la phénylhydrazine ne paraît pas dépendre de la nature du dérivé employé; elle se répare d'autant plus vite que le taux de la réticulocytose réactionnelle est plus intense.

4. — Il semble que la réticulocytose est plus intense et qu'elle est poussée à un degré plus avancé au point de vue de la valeur qualitative des globules granuleux chez les rats anémiés par l'acétylphénylhydrazine.

Cette réticulocytose plus intense permettrait de conclure que le rat se défend mieux contre l'acétylphénylhydrazine que contre le chlorhydrate de phénylhydrazine (1).

5. — Dans l'anémie chronique provoquée chez le lapin par les injections sous-cutanées répétées de phénylhydrazine:

a) Les variations du taux de l'hémoglobine évoluent parallèlement à celles du nombre des globules rouges;

b) Le chlorhydrate de phénylhydrazine permet de réaliser une anémie plus marquée et plus rapide avec des doses beaucoup moins élevées que celles que nécessite l'acétylphénylhydrazine.

(1) Nous rappelons que nous injectons 4 mgr. de chlorhydrate par 100 gr. de poids de l'animal, mais 5 mgr. d'acétylphénylhydrazine (valeurs respectives de 1/4 de la dose mortelle).

PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

A. — Toxicité.

I. — Etude de la toxicité globale du chlorhydrate de phénylhydrazine.

Le 15 mars 1935.

Rat blanc n° 18. — Poids: 178 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. 23 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 8 % (0 gr. 178 de produit ou 10 cgr. par 100 gr. de poids). Mort en 40 minutes.

Rat blanc n° 19. — Poids: 122 gr. Injection sous-cutanée de 0 cc. 76 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 8 % (0 gr. 061 de produit ou 5 cgr. par 100 gr. de poids). Mort en 1 h. 40 m.

Rat blanc n° 20. — Poids: 150 gr. Injection sous-cutanée de 0 gr. 0375 de produit, soit 25 mgr. par 100 gr. de poids. Mort dans la nuit du 15 au 16 mars.

Rat blanc n° 16. — Poids: 182 gr. Injection sous-cutanée de 0 cc. 9 d'une solution à 2 % de chl. de phénylhydrazine (0 gr. 18 de produit ou 1 cgr. par 100 gr. de poids). Le rat est en vie le 5 juin.

Rat blanc n° 17. — Poids: 215 gr. Injection sous-cutanée de 0 cc. 5 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 2 % (0 gr. 01 de produit ou 5 mgr. par 100 gr. de poids). Le rat est en vie le 5 juin.

Le 19 mars 1935.

Rat blanc n° 21. — Poids: 150 gr. Injection sous-cutanée de 1 cc. 8 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 % (12 mgr. par 100 gr. de poids). Le rat est en vie le 5 juin.

Rat blanc n° 22. — Poids: 149 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. 1 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 % (14 mgr. de produit par 100 gr. de poids de l'animal). Le rat est en vie le 5 juin.

Rat blanc n° 23. — Poids: 140 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. 2 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 % (16 mgr. par 100 gr. de poids). Mort dans la nuit du 20 au 21 mars.

Le 21 mars 1935.

Rat blanc n° 29. — Poids: 179 gr. Injection sous-cutanée de 3 cc. 15 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 % (17 mgr. 5 de produit par 100 gr. de poids de l'animal). Mort dans la nuit du 21 au 22 mars.

En résumé, tous les rats injectés avec des doses correspondant aux 16 mgr. de chlorhydrate de phénylhydrazine (et au-dessus) par 100 gr. de poids sont morts plus ou moins rapidement. Le

tableau ci-dessous permet de constater que la mort a été d'autant plus rapide que la dose injectée a été plus forte :

Rat n° 18 a reçu 10 cgr. par 100 gr. de poids; mort en 40 minutes.

Rat n° 19 a reçu 5 cgr. par 100 gr. de poids; mort en 1 h. 40 min.

Rat n° 20 a reçu 25 mgr. par 100 gr. de poids; mort dans la nuit.

Rat n° 29 a reçu 17 mgr. 5 par 100 gr. de poids; mort dans la nuit.

Rat n° 23 a reçu 16 mgr. par 100 gr. de poids; mort la 2^e nuit après l'injection.

Au contraire, tous les rats qui ont reçu 14 mgr. de produit et au-dessous par 100 gr. de leur poids sont en vie plus de deux mois après l'injection :

Rat n° 17 a reçu 5 mgr. par 100 gr. de poids.

Rat n° 16 a reçu 10 mgr. par 100 gr. de poids.

Rat n° 21 a reçu 12 mgr. par 100 gr. de poids.

Rat n° 22 a reçu 14 mgr. par 100 gr. de poids.

Déduction : la dose toxique mortelle doit être comprise, pour le rat, entre 14 et 16 milligrammes par 100 grammes de poids de l'animal.

II. — Etude de la toxicité globale de l'acétylphénylhydrazine.

Le 15 mars 1935.

Rat blanc n° 7. — Poids : 105 gr. Injection sous-cutanée de 4 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 2,5 % (10 cgr. par 100 gr. de poids). Mort dans la nuit du 17 au 18 mars.

Rat blanc n° 8. — Poids: 104 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 2,5 % (5 cgr. de produit par 100 gr. de poids). Mort dans la nuit du 17 au 18 mars.

Le 16 mars.

Rat blanc n° 12. — Poids: 113 gr. Injection sous-cutanée de 6 cc. 8 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 2,5 % (15 cgr. par 100 gr. de poids). Mort dans la nuit du 16 au 17 mars.

Le 19 mars.

Rat blanc n° 24. — Poids: 141 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. 8 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 % (2 cgr. par 100 gr. de poids). Le rat est en vie le 5 ujin 1935.

Rat blanc n° 25. — Poids: 207 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. 1 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 % (1 cgr. de produit par 100 gr. de poids). Le rat est en vie le 5 juin.

Le 2 avril 1935.

Rat blanc n° 42. — Poids: 145 gr. Injection sous-cutanée de 8 cc. 7 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 0,5 % (3 cgr. de produit par 100 gr. de poids). Mort le 7 avril.

Rat blanc n° 43. — Poids: 98 gr. Injection sous-cutanée de 7 cc. 8 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 0,5 % (4 cgr. par 100 gr. de poids). Mort le 4 avril.

Le 5 avril 1935.

Rat blanc n° 48. — Poids: 113 gr. Injection sous-cutanée de 7 cc. 9 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 0,5 % (35 mgr. de produit par 100 gr. de poids). Mort le 7 avril.

Le 12 avril 1935.

Rat blanc n° 63. — Poids: 105 gr. Injection sous-cutanée de 2 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 0,8 % (25 mgr. de produit par 100 gr. de poids). Mort dans la nuit du 16 au 17 avril.

Le tableau récapitulatif ci-dessous permet de constater que les rats qui ont reçu la dose de 25 milligrammes d'acétylphénylhydrazine (et au-dessus) par 100 gr. de leur poids sont morts plus ou moins rapidement; les rats injectés avec 1 et 2 cgr. de produit par 100 gr. de poids sont en vie plus de deux mois après l'injection.

Donc, la dose toxique mortelle d'acétylphénylhydrazine en injection sous-cutanée doit être comprise, pour le rat, entre 20 et 25 milligrammes par 100 grammes de poids de l'animal.

Rat n° 12 reçoit 15 cgr. par 100 gr. de poids, meurt dans la nuit.

Rat n° 7 reçoit 10 cgr. par 100 gr. de poids, meurt la 3^e nuit.

Rat n° 8 reçoit 5 cgr. par 100 gr. de poids, meurt la 3^e nuit.

Rat n° 43 reçoit 4 cgr. par 100 gr. de poids, meurt le 3^e jour.

Rat n° 48 reçoit 3 cgr. 5 par 100 gr. de poids, meurt le 3^e jour.

Rat n° 42 reçoit 3 cgr. par 100 gr. de poids, meurt le 6^e jour.

Rat n° 63 reçoit 25 mgr. par 100 gr. de poids, meurt la 5^e nuit.

Rat n° 24 reçoit 20 mgr. par 100 gr. de poids, survit.

Rat n° 25 reçoit 10 mgr. par 100 gr. de poids, survit.

B. — Expériences d'anémie aiguë.

I. — Action du chlorhydrate de phénylhydrazine sur le nombre des globules et des réticulocytes chez le rat.

1. — *Rat n° 26; poids : 91 gr.*

Le 20 mars : gl. rouges : 8.491.000; réticulocytes : 1,4 %; hém.: 92 %.

Le 27 mars: gl. rouges : 8.475.000; réticulocytes : 1,5 %. Injection sous-cutanée de 0 cc. 7 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 0,8 %, soit 8 mgr. par 100 gr. de poids (la moitié de la dose mortelle).

Le 29 mars : gl. rouges : 7.126.000; réinjection de la même dose.

Le rat meurt dans la nuit du 30 au 31 mars.

2. — *Rat n° 31; poids : 86 gr.*

Le 27 mars : gl. rouges : 7.309.000; réticulocytes : 0,9 %; hém. : 74 %. Injection sous-cutanée d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 0,8 %, soit 8 mgr. par 100 gr. de poids (la moitié de la dose mortelle).

Le 29 mars : gl. rouges : 6.127.200; réticulocytes : 23 %. Réinjection de la même dose de chl. de phénylhydrazine.

Le 1^{er} avril : gl. r. : 2.963.000; rét. : 93 %; examen sur lame

après fixation par l'alcool (Giemsa); anisocytose, polychromatophilie très marquée; poikilocytose; quelques globules nucléés (à petits noyaux).

Le 3 avril : gl. r. : 2.863.800; rét. : il y a toujours un très grand nombre de réticulocytes; presque pas d'hématies normales.

Le 5 avril : l'examen n'est pas fait (suppuration de la queue).

Le 8 avril : gl. r. : 4.579.000; rét. : 20,3 %; assez fréquents normoblastes. La queue continue à suppurer. Le rat meurt dans la nuit du 8 au 9 avril.

3. — *Rat n° 33*; poids : 85 gr.

Le 6 avril : gl. r. : 6.943.050; rét. : 1,4 %; hém. : 68 %. Injection sous-cutanée de 0 cc. 85 d'une solution à 4 pour mille, soit 4 mgr. par 100 gr. de poids (le quart de la dose mortelle).

Le 8 et le 10 avril : même dose en injection sous-cutanée.

Le 12 avril : gl. r. : 3.260.000; rét. : pratiquement, uniquement des réticulocytes; très rares globules normaux; hém. : 41 %.

Le 15 avril : gl. r. : 5.662.000; rét. : 52 %; hém. : 55 %; examen sur lame après fixation par l'alcool (Giemsa); polychromatophilie très marquée; anisocytose; hématies contenant des restes nucléaires; rares normoblastes.

Le 17 avril : gl. r. : 4.795 000; rét. : (le culot de centrifugation n'a pas été obtenu : hémolyse par le sérum à six pour mille); même aspect de la lame après fixation par l'alcool.

Le 22 avril : gl. r. : 3.396.000; rét. : (pas de culot de centrifugation).

Le 1^{er} mai : gl. r. : 5.727.000; rét. : 2,75 %; assez fréquents normoblastes.

Le 13 mai : gl. r. : 8.691.000; rét. : 3,6 %.

4. — *Rat n° 37*; poids : 135 gr.

Le 12 avril : gl. r. : 9.350.000; rét. : 1,9 %; hém. : 87 %. Injection sous-cutanée de 1 cc. 35 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 4 pour mille, soit 4 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 15 avril : même injection.

Le 17 avril : la troisième injection n'est pas faite; gl. r. : 2 millions 563.000; rét. : 74 %, dont un quart environ sont bourrés de gros grains; les autres ne montrent que des réseaux et grains fins.

Le 19 avril : gl. r. : 2.814.000; rét. : 80 %, même aspect de réticulocytes; hém. : 45 %.

Le rat meurt le 21 avril.

5. — *Rat n° 87*; poids : 147 gr.

Le 16 mai : gl. r. : 9.766.000; rét. : 5,1 %. Injection sous-cutanée de 0 cc. 5 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1,2 %, soit 4 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 19 mai : même dose en injection sous-cutanée.

Le 20 mai : gl. r. : 5.538.450; rét. : 37 %; les formes de réticulocytes à gros grains dominant; sur lame, après fixation à l'alcool (Giemsa) : anisocytose très marquée, polychromatophilie de même; très rares normoblastes.

Le 22 mai : gl. r. : 2.564.000; rét. : 99 %, de toutes formes, mais surtout à gros grains agglomérés. Sur lame, après fixation à l'alcool

(Giemsa) : polychromatophilie et anisocytose moins accusées; les globules sont de grandes dimensions, les petits sont rares; quelques normoblastes à petits noyaux.

Le 24 mai : gl. r. : 3.429.000; rét. : 76 %; les réseaux sont beaucoup plus clairs, mais occupent presque toute la surface du globule; beaucoup de réticulocytes à grains fins. Sur lame, après fixation à l'alcool (Giemsa) : anisocytose légère, très rares normoblastes.

Le 27 mai : gl. r. : 6.926.400; rét. : 14 %, formes à grains et réseaux fins; la plus grande partie des réticulocytes laissent voir le protoplasma normal; sur lame (Giemsa) : pas de normoblastes.

Le 29 mai : gl. r. : 6.460.000; rét. : 2,5 %.

Le 31 mai : gl. r. : 7.459.200; rét. : 2,8 %.

6. — *Rat n° 88*; poids : 160 gr.

Le 17 mai : gl. r. : 8.001.300; rét. : 3,4 %. Injection sous-cutanée de 6 cc. 4 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 pour mille, soit 4 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 20 mai : gl. r. : 6.043.950; rét. : 19 %, dont beaucoup laissent voir un large liseré de protoplasma à la périphérie. Sur lame (Giemsa) : anisocytose et polychromatophilie modérées; poikilocytose légère; pas de normoblastes. Injection de la même dose de chl. de phénylhydrazine.

Le 22 mai : gl. r. : 3.929.400; rét. : 67 %; formes à gros grains agglomérés; un certain nombre montrent des réseaux fins réunissant quelques grains. Sur lame (Giemsa) : anisocytose très marquée; polychromatophilie; normoblastes assez nombreux.

Le 24 mai : gl. r. : 4.045.950; rét. : 84 %; les amas de grains sont moins denses qu'à l'examen précédent. Sur lame (Giemsa) : anisocytose légère; polychromatophilie; pas de normoblastes.

Le 27 mai : gl. r. : 6.277.000; rét. : 19 %, formes à grains et réseaux fins, mais étendus. Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie très légère; pas de normoblastes.

Le 29 mai : gl. r. : 7.359.300; rét. : 9 %.

7. — *Rat n° 89*; poids : 132 gr.

Le 17 mai : gl. r. : 8.957.700; rét. : 2,8 %. Injection sous-cutanée de 5 cc. 2 d'une solution de chl. de phénylhydrazine à 1 pour mille, soit 4 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 20 mai : gl. r. : 5.577.750; rét. : 26 %, de formes variées; sur lame (Giemsa) : anisocytose et polychromatophilie très accusées; le centre des globules est très clair, la périphérie très colorée; pas de normoblastes. Injection de la même dose de chl. de phénylhydrazine.

Le 22 mai : gl. r. : 2.847.150; rét. : (le culot de centrifugation n'est pas obtenu). Sur lame, après fixation à l'alcool (Giemsa) : anisocytose toujours très accusée; polychromatophilie moins marquée; poikilocytose légère; très rares normoblastes.

Le 24 mai : gl. r. : 2.997.000; rét. : 63 %, à réseaux riches, mais clairs; beaucoup de réticulocytes n'ont que des grains très fins (le culot de centrifugation est obtenu avec du sérum à 9 pour

mille). Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie; anisocytose et poikilocytose légères; pas d'éléments anormaux.

Le 27 mai : gl. r. : 4.928.000; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 29 %, les formes à réseaux et grains fins prédominant, les formes à gros grains s'éclaircissent au centre. Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie; anisocytose peu marquée; quelques normoblastes.

Le 29 mai : gl. r. : 5.694.300; rét. : 12 %, à réseaux et grains fins.

Le 31 mai : gl. r. : 7.958.700; rét. : 10,5 %.

II. — Action de l'acétylphénylhydrazine sur le nombre des globules rouges et des réticulocytes chez le rat.

1. — Rat n° 68; poids : 125 gr.

Le 26 avril : gl. r. : 8.624.700; rét. : 1,9 %. Injection sous-cutanée de 6 cc. 25 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 pour mille, soit 5 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 29 avril : même dose en injection sous-cutanée.

Le 1^{er} mai : gl. r. : 3.113.500; rét. : 55 %, tous bourrés de gros grains agglomérés. Sur lame, après fixation à l'alcool (Giemsa) : polychromatophilie et anisocytose marquées, quelques normoblastes. Réinjection de la même dose d'acétylphénylhydrazine.

Le 3 mai : gl. r. : 2.630.700; rét. : (le culot de centrifugation n'est pas obtenu avec du sérum à 6 pour mille; sang hémolysé). Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie et anisocytose très marquées; pas de poikilocytose; nombreux normoblastes.

Le 6 mai : gl. r. : 4.400.000; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 85 %; la moitié environ de ce nombre se présente sous la même forme que ceux que l'on a observés le 1^{er} mai; l'autre moitié est constituée par des éléments à réseaux fins et à grains plus petits. Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie et anisocytose toujours très marquées; normoblastes rares.

Le 8 mai : gl. r. : 5.810.800; rét. : 72 %.

Le 10 mai : gl. r. : 6.343.600; rét. : (le culot de centrifugation avec du sérum à 6 pour mille n'est pas obtenu).

Le 13 mai : gl. r. : 7.858.800; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 12 %; dans la grande majorité des réticulocytes, les granulations sont disposées autour du centre, en laissant un liseré à la périphérie du globule (forme en anneau). Sur lame (Giemsa) : légère anisocytose.

Le 15 mai : gl. r. : 6.660.000; rét. : 2,5 %, éléments à grains peu nombreux et réseaux fins.

Le 22 mai : gl. r. : 7.659.000; rét. : 2,2 %.

2. — Rat n° 69; poids : 168 gr.

Le 26 avril : gl. r. : 7.592.400; rét. : 1,4 %. Injection sous-cutanée de 8 cc. 25 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 pour mille, soit 5 mgr. par 100 gr. de poids.

Le 29 avril : même dose en injection sous-cutanée.

Le 1^{er} mai : gl. r. : 3.296.500; rét. : pratiquement, il n'y a que des réticulocytes; pas un seul globule rouge normal dans une cinquantaine de champs parcourus. Réinjection de la même dose d'acétylphénylhydrazine (5 mgr. par 100 gr. de poids).

Le 3 mai : gl. r. : 3.113.600; rét. : quelques rares globules rouges normaux, le reste est représenté par des réticulocytes. Sur lame (Giemsa) : très rares normoblastes; anisocytose et polychromatophilie peu marquées.

Le 6 mai : gl. r. : 3.846.150; rét. : même aspect qu'au dernier examen : presque tous les globules sont réticulés. Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie, anisocytose.

Le 8 mai : gl. r. : 2.765.000; rét. : 64 %.

Le 10 mai : gl. r. : 5.694.300; rét. : 7,7 %. Sur lame (Giemsa) : très rares normoblastes.

Le rat est mort dans la nuit du 10 au 11 mai.

3. — *Rat n° 72*; poids : 133 gr.

Le 6 mai : gl. r. : 6.993.000; rét. : 1,5 %. A 10 h. 30 : injection sous-cutanée de 6 cc. 5 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 pour mille, soit 5 mgr. par 100 gr. de poids; à midi : rét. : 1,6 %.

Le 7 mai : rét. : 2,8 %. Sur lame (Giemsa) : quelques normoblastes; un grand nombre d'hématies sont fortement colorées à la périphérie; le centre est, au contraire, très clair, et reste clair au cours des variations de la mise au point.

Le 8 mai : gl. r. : 6.726.500; rét. : 1,9 %.

Le 10 mai : gl. r. : 3.996.000; rét. : 32 %; formes à gros grains et à fins réseaux, le nombre des deux variétés étant à peu près égal. Sur lame (Giemsa) : anisocytose et polychromatophilie extrêmement marquées; poikilocytose discrète; beaucoup de normoblastes.

Le 13 mai : gl. r. : 6.140.000; rét. : 93 %, dont une partie sont bourrés de gros grains et dont l'autre partie ont des grains disposés en anneau autour du centre et laissent une bordure de protoplasma libre à la périphérie; enfin, il y a une quantité infime de réticulocytes qui n'ont que quelques grains fins et un réseau discret. Sur lame (Giemsa) : polychromatophilie très marquée; quelques normoblastes.

Le 15 mai : gl. r. : 3.529.800; rét. : 26 %; la plupart sont à gros grains; les autres montrent un réseau net avec des granulations fines.

Le 17 mai : gl. r. : 6.376.950; rét. : 11,5 %.

Le 27 mai : gl. r. : 7.975.000; rét. : 1,2 %.

4. — *Rat n° 93*; poids : 140 gr.

Le 20 mai : gl. r. : 8.974.300; rét. : 7,5 % (avant toute injection). Injection sous-cutanée de 9 cc. 8 d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 pour mille, soit 7 mgr. par 100 gr. de poids (1/3 de la dose mortelle).

Le 22 mai : gl. r. : 6.100.000; rét. : 29,5 %. Sur lame, après fixation à l'alcool (Giemsa) : polychromatophilie; anisocytose modérée, il y a surtout des globules de petites dimensions; poikilocytose assez accusée; très rares normoblastes. Réinjection de la même dose d'acétylphénylhydrazine (7 mgr. par 100 gr. de poids).

Le 24 mai : gl. r. : 3.596.400; rét. : (on n'obtient pas le culot de centrifugation avec du sérum à 6 pour mille; le sang a été en grande partie hémolysé; l'étalement d'une goutte prélevée au fond

du tube permet de trouver quelques réticulocytes, mais pas de globules normaux qui ont été vraisemblablement hémolysés). Sur lame (Giemsa) : anisocytose et polychromatophilie extrêmement marquées; poikilocytose modérée, rares normoblastes. Réinjection de la même dose d'acétylphénylhydrazine (7 mgr. par 100 gr. de poids).

Le 27 mai : gl. r. : 3.296.000; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 96 %; formes à gros grains agglomérés; dans un grand nombre des réticulocytes, le centre est clair et la disposition se fait en couronne. Sur lame (Giemsa) : fréquents normoblastes; pas d'anisocytose; forte polychromatophilie.

Le 29 mai : gl. r. : 4.020.100; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 88 %, à structure moins forte qu'à l'examen précédent; beaucoup ont un réticulum fin.

Le 31 mai : gl. r. : 7.858.800; rét. : (le culot de centrifugation n'est pas obtenu avec du sérum à 6 pour mille).

Le 2 juin : gl. r. : 6.660.200; rét. : (avec du sérum à 9 pour mille) 12 %.

Observations.

a) Les numérations globulaires ont été faites avec la cellule de Thomas; les dosages de l'hémoglobine ont été faits avec l'appareil de Gowers.

b) La recherche des réticulocytes a été faite par le procédé d'Abrami et Brûlé; cinq gouttes de sang frais sont mélangés à 5 cc. de sérum isotonique (à 6 pour mille chez le rat) et 10 gouttes de bleu de Unna; le mélange est laissé au repos pendant 15 minutes environ, puis centrifugé; le culot de centrifugation, après décanation du liquide surnageant, est dissous dans une à deux gouttes de sérum physiologique jusqu'à l'homogénéité parfaite, puis une goutte est étalée sur lame et séchée. L'examen immédiat avec l'objectif à immersion montre les globules rouges normaux en vert jaunâtre pâle; les réticulocytes présentent, sur ce fond, des grains tantôt gros et agglomérés, tantôt fins et réunis entre eux par des réseaux de filaments.

c) Nous avons eu souvent des difficultés pour avoir la quantité de sang nécessaire chez le rat. Nous avons renoncé au procédé classique qui consiste à couper l'extrémité de la queue et à recueillir les gouttes de sang qui se présentent à cause de la fréquence des prises de sang; en effet, cela mène à des traumatismes trop rapprochés et abîme la queue, qui devient inutilisable; d'autre part, l'extrémité de la queue, riche en lymphes, donne souvent du sang impur, ce qui nous aurait occasionné de trop grandes erreurs de numération. Nous nous sommes rarement servi de l'oreille, parce qu'il était difficile d'obtenir à chaque prise de sang 5 à 6 grosses gouttes de sang à cet endroit. Nous avons employé, sur le conseil de M. Gley, la méthode de K. Singer :

La queue de rat est chauffée pendant une à deux minutes dans de l'eau dont la température est comprise entre 52° et 54°; pas plus de 54°, car la queue de rat, très sensible à la chaleur, peut

laisser son épiderme dans la main de l'expérimentateur et devient ainsi inutilisable, s'infecte, se gangrénise, etc... Le chauffage à 52°-54° provoque une congestion très évidente et permet de repérer facilement une des quatre veines de la queue; pour augmenter encore cette congestion, on racle avec le tranchant d'un bistouri l'endroit que l'on va piquer (il est préférable de le choisir au-dessus du milieu de la queue, où les veines sont plus apparentes); cette dernière manœuvre permet aussi de débarrasser le champ opératoire des poils qui le recouvrent et gênent l'écoulement de sang en goutte nette. Ensuite, on pique à angle très aigu, presque parallèlement à la surface de la peau, avec une aiguille très fine; une aiguille de gros calibre ne nous a pas donné plus de sang, mais a abîmé plusieurs queues. On retire l'aiguille et l'on voit apparaître la goutte de sang que l'on recueille avec la pipette; plusieurs gouttes peuvent sortir, l'une après l'autre; mais, généralement, il faut piquer deux, trois fois, de préférence dans le même endroit, pour avoir la quantité de sang nécessaire. Il va de soi que, chez les rats très anémiés, la prise de sang devient plus difficile.

C. — Anémie chronique chez le lapin.

Lapin n° 515. — Poids : 2 kgs 700.

Le 20 décembre 1934 : gl. r. : 5.461.200; hém. : 58 %. Injection sous-cutanée de 1 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 %.

Le 26 décembre 1934 : injection sous-cutanée de 2 cc. de la même solution.

Le 28 décembre 1934, le 31 décembre 1934 et le 2 janvier 1935 : même injection.

Le 3 janvier 1935 : gl. r. : 4.911.750; hém. 52 %.

Le 4, le 5 et le 7 janvier : injection sous-cutanée de 2 cc. de la solution d'acétylphénylhydrazine à 1 %.

Le 8 janvier : gl. r. : 4.512.150; hém. : 52 %.

Le 9 et le 11 janvier : injection de 2 cc. de la solution à 1 %.

Le 12 janvier : 1 cc. de la solution d'acétylphénylhydrazine à 1 %.

Le 14, le 16, le 18 et le 19 janvier : 2 cc. de la solution à 1 %.

Le 21 et le 23 janvier : 3 cc. de la solution à 1 %.

Le 25 janvier : gl. r. : 3.513.150; hém. : 44 %. Poids : 3 kilos. Injection sous-cutanée de 5 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 %.

Le 26 janvier : injection de 2 cc. de la solution à 1 %.

Le 28 et le 30 janvier, le 1^{er}, le 4, le 6 et le 8 février : 5 cc. de la solution à 1 % d'acétylphénylhydrazine.

Le 9 février : injection de 2 cc. 5 de la solution à 1 %.

Le 11 et le 13 février : injection de 5 cc. de la solution à 1 %.

Le 14 février : gl. r. : 2.813.850; hém. : 44 %. Poids : 3 kgs 020.

Le 15, le 18 et le 21 février, injection sous-cutanée de 6 cc. d'une solution d'acétylphénylhydrazine à 1 %.

Le 26 février : gl. r. : 5.344.650; hém. : 65 %. Poids : 3 kgs 150.

Le 4 mars : gl. r. : 6.243.750; hém. : 78 %. Poids : 3 kgs 150.

Le lapin n° 515 a reçu en deux mois une dose totale de 1 gr. 018 d'acétylphénylhydrazine.

Lapin n° 555. — Poids : 2 kgs 300.

Le 18 février 1935 : gl. r. : 6.500.150; hém. : 84 %. Injection sous-cutanée de 2 cc. d'une solution de chlorhydrate de phénylhydrazine à 1 %.

Le 21 février : injection de 2 cc. de la solution à 1 % de chl. de phénylhydrazine.

Le 23 février : 2 cc. 5 de la solution à 1 %.

Le 25 février : 2 cc. de la solution à 1 %.

Le 26 février : gl. r. : 1.698.300; hém. : 26 %. Poids : 2 kgs 200.

Le 27 février et le 2 mars : 1 cc. de la solution à 1 %.

Le 4 mars : gl. r. : 2.697.300; hém. : 43 %. Poids : 2 kgs 300.

Le 4, le 7 et le 9 mars : injection de 1 cc. 5 de la solution à 1 % de chlorhydrate de phénylhydrazine.

Le 12 mars : gl. r. : 3.546.450; hém. : 48 %.

Lapin n° 557. — Poids : 2 kgs 340.

Le 18 février : gl. r. : 6.743.250; hém. : 92 %. Injection sous-cutanée d'une solution de chlorhydrate de phénylhydrazine à 1 % : 2 cc.

Le 21 février : 2 cc. de la même solution.

Le 23 février : 2 cc. 5 de la même solution.

Le 25 février : 2 cc. de la même solution.

Le 26 février : gl. r. : 3.080.230; hém. : 42 %. Poids : 2 kgs 400.

Le 27 février, le 2 et le 4 mars : 3 cc. de la solution à 1 %.

Le 4 mars : gl. r. : 3.997.250; hém. : 50 %. Poids : 2 kgs 500.

Le 7 et le 9 mars : injection de 3 cc. de la solution de chlorhydrate de phénylhydrazine à 1 %.

Le 12 mars : gl. r. : 2.414.250; hém. : 49 %.

Le 15 mars : lg. r. : 3.762.900; hém. : 63,5 %. Poids : 2 kgs 500.

OBSERVATIONS CLINIQUES

I. — Chlorhydrate de phénylhydrazine.

M. Pa... Erythrémie avec tout le cortège de signes fonctionnels : céphalée, éblouissements, congestion du visage, etc.. Splénomégalie très prononcée, érythrose, dilatation des veines sous-cutanées.

Gl. rouges : 9.840.000; gl. blancs : 15.400; hém. : 80 % (le 5 juillet 1927) (1).

Gl. rouges : 9.800.000; gl. blancs : 15.200; hém. : 80 % (le 9 juillet 1927).

10 cgr. de chl. de phénylhydrazine le 10, le 11 et le 12 juillet; a ressenti du prurit; arrêt du traitement. Le 12 juillet : gl. r. : 9.840.000; gl. bl. : 9.200.

Le 15 juillet : gl. r. : 9.440.000; gl. bl. : 16.400; plus de prurit; quelques vertiges; douleurs dans les jambes. 15 cgr. de chl. de phénylhydrazine le 15, le 16 et le 17 juillet.

Le 18 juillet : gl. r. : 9.970.000; gl. bl. : 11.100. 20 cgr. de médicament le 19, le 20, le 21 et le 22 juillet.

Le 23 juillet : gl. r. : 9.320.000; gl. bl. : 10.600; hém. : 85 %; continue à prendre 20 cgr. par jour pendant cinq jours. Le 28 juillet : gl. r. : 8.060.000; gl. bl. : 13.600; albuminurie; le traitement est suspendu le 28 et le 29 juillet. Le 30 juillet : gl. r. : 9.120.000; gl. bl. : 10.200; prendra 25 cgr. pendant cinq jours (5 capsules de 5 cgr. par jour). Le 5 août, gl. r. : 8.100.000; gl. bl. : 9.800; hém. : 85 %; subictère des conjonctives; le traitement est suspendu le 5 et le 6 août. 25 cgr. du 7 au 11 août. Le 12 août : gl. r. : 6.940.000; gl. bl. : 32.000; le malade est beaucoup moins rouge; se sent bien; diminution du subictère.

Le traitement est arrêté.

Le 16 août, gl. r. : 5.240.000; gl. bl. : 19.800. La coloration du visage est presque normale; le subictère a disparu; le malade se sent bien, n'a plus de vertiges depuis huit jours, mais a eu un petit éblouissement hier soir.

Le 20 août : gl. r. : 5.160.000; gl. bl. : 21.500; hém. : 80 %. Reprise du traitement.

20 cgr. le 21, repos le 22 août. Le 23 août, gl. r. : 4.620.000; gl. bl. : 16.900.

Pas de phénylhydrazine du 23 au 27 août. Le 27 août, gl. r. : 5.480.000; gl. bl. : 13.700; hém. : 80 %; 20 cgr. de chl. de phényl-

(1) Les examens hématologiques ont été faits au laboratoire de l'ancien service de cardiologie, à l'hôpital de la Pitié.

hydrazine le 28 et le 29 août. Le 31 août, gl. r. : 4.860.000; gl. bl. : 14.100; hém. : 75 %.

On fixe la dose d'entretien à 40 cgr. par semaine. Sur ces entrefaites, le malade part en voyage. Il revient à Paris l'année suivante avec : gl. r. : 8.050.000; gl. bl. : 12.400; hém. : 75 %, et commence à prendre du chl. de phénylhydrazine : 10 cgr. pendant 7 jours. Le 26 juillet 1928 : gl. r. : 8.030.000; gl. bl. : 10.400; hém. : 80 %. 15 cgr. pendant les 7 jours suivants. Le 2 août : gl. r. : 6.380.000; gl. bl. : 11.200; hém. : 85 %; le 3 août : gl. r. : 6.620.000; gl. bl. : 15.800; hém. : 75 %. 20 cgr. du 3 au 6 août. Le 6 août : insomnie, albuminurie; T. A. 14,8. Le traitement est suspendu du 6 au 12 août et repris du 12 au 15 à la dose de 20 cgr. par jour. Le 15 août : gl. r. : 6.320.000; gl. bl. : 11.500; hém. : 70 %. 25 cgr. de chl. de phénylhydrazine du 16 au 21 août. Le 21 août : gl. r. : 6.100.000; gl. bl. : 15.000; hém. : 70 %; le traitement est continué à la dose de 25 cgr. par jour du 21 au 26 août. Le 27 août : gl. r. : 5.380.000; gl. bl. : 28.700; hém. : 70 %. Toujours 25 cgr. par jour; le 31 août, gl. r. : 5.720.000; gl. bl. : 16.500; hém. : 75 %. Le traitement est arrêté. Le 6 septembre : gl. r. : 4.300.000; gl. bl. : 16.200; hém. : 75 %. 20 cgr. de chl. de phénylhydrazine un jour sur deux, du 7 au 13 septembre. Le 14 septembre, gl. r. : 4.220.000; gl. bl. : 21.200; hém. : 75 %.

Le malade, très amélioré, quitte Paris. Il a pris, en 1927, 5 gr. 65 en 50 jours de traitement et, en 1928, 8 gr. 30 en 55 jours.

Mme Ch..., 67 ans, a été soignée dans le service de M. le Professeur Vaquez en avril 1928.

C'est une érythrémique caractéristique à faciès très coloré; les muqueuses buccale et pharyngienne sont d'un rouge vif. La rate déborde un peu les fausses côtes, le foie semble un peu augmenté de volume.

Le malade se plaint de quelques vertiges, accuse de la somnolence, des bouffées de chaleur, mais ce qui la gêne le plus, ce sont des douleurs dans les membres, surtout dans les pieds où elles sont presque continues, sous forme d'endolorissement; par moments, surviennent des crises douloureuses violentes, empêchant la marche, peu ou pas calmées par les antinévralgiques.

La malade n'a pas de signes de syphilis; pas d'artérite.

La numération globulaire montre :

Le 28 avril 1928 : gl. r. : 7.620.000; gl. bl. : 15.000; hém. : 90 %.

Un traitement par le chlorhydrate de phénylhydrazine est institué et commencé le 5 mai.

Du 5 au 12 mai : 0 gr. 10 par jour; le 12 mai : gl. r. : 7.400.000; hém. : 95 %.

Du 12 au 17 mai : 0 gr. 20 par jour; gl. r. : 6.160.000; hém. : 85 %; anisocytose marquée; quelques myélocytes.

Du 18 au 31 mai : 0 gr. 20 un jour sur deux.

Le 2 juin : la malade est améliorée; elle est moins rouge, n'a plus de vertiges, plus de somnolence. Gl. r. : 5.780.000; gl. bl. : 16.000; hém. : 80 %.

Du 2 au 9 juin : 0 gr. 20 par jour.

Le 9 juin : gl. r. : 4.960.000; gl. bl. : 18.200; hém. : 75 %.

Le traitement d'attaque est arrêté le 9 juin.

Le 16 juin : gl. r. : 4.120.000; gl. bl. : 16.000; hém. : 75 %.

Le 30 juin : gl. r. : 3.930.000; gl. bl. : 18.600; hém. : 80 %.

Le 21 juillet : se trouve toujours très bien; gl. r. : 4.210.000; gl. bl. : 10.400; hém. : 75 %.

Le 4 août : est très bien; gl. r. : 4.760.000; hém. : 70 %.

On fixe la dose d'entretien à 0 gr. 20 une fois par semaine, que la malade prendra jusqu'au 1^{er} septembre.

Le 1^{er} septembre : gl. r. : 5.200.000; hém. : 85 %.

La coloration du faciès et des mains a tendance à reparaître; la malade se plaint de douleurs dans le talon droit lorsqu'elle marche.

On augmente la dose d'entretien à 0 gr. 20 deux fois par semaine.

Le 26 novembre : gl. r. : 4.200.000; gl. bl. : 10.200; hém. : 80 %.

La malade continue le même traitement jusqu'au 1^{er} janvier 1929; elle y associe un peu d'antipyrine qui calme admirablement ses douleurs.

Le 19 janvier 1929 : gl. r. : 4.300.000; gl. bl. : 7.600; hém. : 80 %.

La malade reprend 0 gr. 20 de chl. de phénylhydrazine à partir du 19 janvier.

Le 27 mars 1929 : le traitement n'a été suivi que d'une façon très irrégulière. La malade se plaint de quelques douleurs calmées par l'antipyrine; les mains sont très rouges. Gl. r. : 4.720.000; gl. bl. : 10.400; hém. : 75 %.

Arrêt du traitement.

La malade vient ensuite consulter plus ou moins régulièrement pour se faire faire des numérations globulaires. Le taux des hématies se maintient aux environs de 5.000.000 pendant plus de quatre ans.

Jamais elle n'a plus repris de la phénylhydrazine depuis le 27 mars 1929.

Un changement se produit dans l'intervalle compris entre mai et novembre 1932.

Le 24 mai 1932 : gl. r. : 5.460.000; gl. bl. : 20.400; V. G. : 0,77; hém. : 85 %.

Le 29 novembre : gl. r. : 3.030.000; gl. bl. : 11.400; V. G. : 1,21; hém. : 85 %.

Le 10 janvier 1933 : gl. r. : 3.480.000; gl. bl. : 12.300; V. G. : 1,14; hém. : 80 %.

Le 4 juillet 1933 : gl. r. : 3.520.000; gl. bl. : 12.900; V. G. : 1,13; hém. : 80 %.

Le 21 novembre 1933 : gl. r. : 3.670.000; gl. bl. : 16.050; V. G. : 1,16; hém. : 85 %.

On ne voit pas la malade pendant plus d'un an. Elle revient le 11 décembre 1934 avec un tableau d'anémie s'accompagnant d'une grosse splénomégalie; la rate est dure; le foie est gros; gl. r. :

2.610.000; gl. bl. : 11.400; V. G. : 1,34; hém. : 70,1; polynucléose à 80 % avec 2 métamyélocytes et 2 myélocytes basophiles.

La malade est hospitalisée dans le service de M. le Professeur Aubertin le 22 décembre 1934 et mise au traitement par l'Hépatrol et le fer réduit.

Le 21 décembre : gl. r. : 2.080.000; gl. bl. : 7.500; V. G. : 1,15; hém. : 70 %.

Le 4 janvier : gl. r. : 1.890.000; gl. bl. : 2.700; V. G. : 1,69; hém. : 60 %.

La déglobulisation continue et la malade meurt.

A l'autopsie : adhérences pleurales avec un peu de liquide (250 cc. environ); lésions discrètes de la tuberculose aux deux sommets; poumons congestionnés; aorte athéromateuse; les sigmoïdes et le cœur sont normaux. Ascite abondante séro-fibrineuse; gros foie jaunâtre en dégénérescence graisseuse (2 kgs 070). La rate pèse 1.750 gr.; périsplénite marquée; à la coupe : nombreux nodules blanchâtres de la grosseur d'une lentille, durs, réalisant l'aspect de tubercules crus; la veine splénique n'est pas thrombosée; athérome de l'artère splénique. Les reins sont pâles; aspect légèrement lardacé de la corticale; glomérules normaux. Aucune lésion apparente du tube digestif.

Mme de Frl., malade de l'ancien service de M. Vaquez à la Pitié.

Elle a été soignée pour l'érythrémie par les rayons X sans résultats appréciables. La numération globulaire, le 27 mars 1929, montre : gl. r. : 6.400.000; gl. bl. : 6.800; hém. : 80 %. On lui donne : 10 cgr. de chl. de phénylhydrazine le 28 et le 29 mars, et 15 cgr. le 30, le 31 mars et du 1^{er} au 4 avril. Le 4 avril : gl. r. : 4.820.000; gl. bl. : 8.000; on continue à donner 15 cgr. jusqu'au 14 avril; le 14 avril : gl. r. : 4.240.000; gl. bl. : 9.600; hém. : 85 %. La malade prend 20 cgr. du 14 au 18 avril. Le 19 avril : subictère, fatigue; gl. r. : 3.960.000; gl. bl. : 15.300, anisocytose, quelques hématies nucléées. On cesse tout traitement le 19 avril. Le 25 avril, on trouve : gl. r. : 3.200.000; gl. bl. : 13.200; le 27 avril : gl. r. : 3.430.000; gl. bl. : 13.000; hém. : 75 %.

Mme R., 62 ans, malade du Docteur Mouquin, vient consulter le 7 mai 1929 pour rougeur de la face et des mains et saignements répétés des gencives.

Avant d'être mariée, elle se considérait comme anémique; a été mariée deux fois : la première fois à 20 ans, a eu trois enfants; à ce moment, elle avait cessé d'être « chlorotique ». A été toujours bien portante jusqu'il y a un an; à ce moment, ses mains rougissent, la gorge est souvent prise; elle sent des picotements dans les yeux; des hémorragies des gencives surviennent presque quotidiennes; le faciès devient coloré.

A l'examen : gorge rouge, mains rouges; dilatations veineuses des membres inférieurs; douleurs dans les veines; pas de douleurs des épiphyses. Pas de splénomégalie; la T. A. est à 17-11, le pouls

à 90; le foie n'est pas gros; ni albumine, ni urobiline dans les urines

Numération globulaire le 9 mai : gl. r. : 5.980.000; gl. bl. : 5.100, dont 83 % de polynucléaires; hém. : 90 %. La malade est mise au chl. de phénylhydrazine; 10 cgr. par jour du 11 au 16 mai et 15 cgr. du 17 au 29 mai.

Le 6 juin : gl. r. : 3.780.000; gl. bl. : 17.500; hém. : 75 %. Le traitement est arrêté.

La malade revient à la fin de l'année pour les mêmes symptômes qu'elle accusait avant le traitement. Comme c'est une petite érythrémique et déjà âgée de 62 ans, le traitement ordonné comporte seulement 20 cgr. de chl. de phénylhydrazine par mois, en 4 cachets de 5 cgr., 30 cgr. le mois suivant, 20 cgr. le troisième mois, etc... Avec ce traitement, on arrive à améliorer considérablement l'état général et à maintenir le taux des hématies au voisinage de 5 millions pendant des années.

Après chaque prise mensuelle, le chiffre des globules rouges descend au voisinage de 5 millions, puis remonte progressivement pendant le restant du mois pour arriver à 6.500.000 et, parfois, 6.900.000. Une fois, le 10 février 1931, après une numération ayant montré 6.600.000 globules rouges, on donne 10 cgr. de chl. de phénylhydrazine pendant neuf jours; le 10^e jour, on a trouvé 3 millions 600.000 globules rouges. Depuis, la malade ne prend que 20 à 30 cgr. par mois et se maintient en bon état de santé.

Mme D..., malade du Docteur F. Poulain (de Belgique), vue par M. Vaquez à la fin de l'année 1932.

Début apparent de l'érythrémie en 1927, à la suite d'un érysipèle soignée par des injections dont la nature n'a pas été précisée par la malade. Le symptôme le plus important est la céphalée tenace, qui est difficilement calmée par les antinévralgiques; anorexie, brûlures gastriques, gros foie dur et lisse; grosse rate sclérosée et plate. Epistaxis, essoufflements. En 1931, l'analyse du sang aurait montré 13.500.000 globules rouges, et un médecin aurait prescrit du chl. de phénylhydrazine à la dose de 3 cachets de 0 gr. 20 par jour; la malade aurait suivi ce traitement pendant un an, avec des interruptions de courte durée (?). A cette époque, elle a eu une phlébite, puis un ictère; elle était tellement asthénique qu'elle ne pouvait presque plus se tenir debout. Quelques mois plus tard, elle a commencé un traitement par les rayons X qu'elle n'a pas continué. C'est quelque temps après que le Docteur Poulain, qui suivait la malade depuis 1932, lui a conseillé de consulter M. Vaquez. Les gl. r. étaient à ce moment à 6.700.000; gl. bl. : 9.800. Le traitement d'attaque a été fait avec 0 gr. 25 de chl. de phénylhydrazine trois jours par semaine; après ce traitement, les gl. r. : 3.980.000; gl. bl. : 17.700 (le 14 janvier 1933).

A partir de ce moment, la malade prend 0 gr. 15 de chlorhydrate trois fois par semaine; le 19 janvier : gl. r. : 3.480.000; gl. bl. : 11.200. Le 10 février : gl. r. : 6.200.000; gl. bl. : 9.400. On augmente la dose à 0 gr. 20 par jour trois fois par semaine jusqu'au 23 février : gl. r. : 4.980.000; gl. bl. : 14.600.

La leucocytose faisant prévoir une chute des hématies, on ramène la dose à 0 gr. 15 trois fois par semaine, et le 10 mars on trouve : gl. r. : 3.600.000; gl. bl. : 13.300. A partir du 10 mars, la malade prend 0 gr. 10 le premier jour de la semaine et 0 gr. 20 le 2^e et le 3^e jour; le 7 avril : gl. r. : 3.960.000; gl. bl. : 7.600. Le 5 mai : gl. r. : 7.040.000; gl. bl. : 9.600. On porte la dose à 0 gr. 20 le 1^{er} jour, 0 gr. 15 le 2^e et le 3^e jour; le 10 juin : gl. r. : 6.260.000; gl. bl. : 7.800.

La malade se plaint de céphalée qui, cependant, lui permet de vaquer à ses occupations mieux qu'avant le traitement. La rate est grosse, encore plus sclérosée qu'avant, le foie déborde toujours les fausses côtes; la T. A. est à 15-10 (Pachon); pas d'albuminurie; il existait une intolérance digestive (vomissements, anorexie, vertiges) au chlorhydrate; cette intolérance disparaît lorsque la malade prend le médicament en cachets kératinisés; le bismuth la soulage aussi.

Le 19 juin 1933 : gl. r. : 5.460.000; gl. bl. : 11.700.

Le 4 août 1933 : gl. r. : 5.620.000; gl. bl. : 9.600.

Le 17 octobre 1933 : gl. r. : 6.680.000; gl. bl. : 9.600.

On augmente la dose à 0 gr. 20 trois fois par semaine.

On ne voit pas la malade jusqu'au 3 mars 1934; gl. r. : 2.680.000; gl. bl. : 14.600; cette anémie se répare assez vite et, le 30 avril 1943 : gl. r. : 4.760.000; gl. bl. : 11.900. Elle prend deux cachets de 0 gr. 20 et un cachet de 0 gr. 10 par semaine. Douleurs lombaires, vertiges, léger nystagmus.

Lorsqu'on revoit la malade, le 18 août 1934 : gl. r. : 7.080.000; gl. r. : 16.000; hém. : 106 %; elle se plaint surtout de céphalée, de troubles visuels, de vertiges au lever. Le 26 septembre 1934 : gl. r. : 7.800.000; gl. bl. : 12.400; hém. : 125 %; V. G. : 0,80; les recherches sérologiques de la syphilis donnent des résultats négatifs; pas d'éléments anormaux dans le sang; polynucléose à 79 %; les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, ni acétone; l'azotémie est à 0 gr. 34. En raison de l'exagération des réflexes rotuliens, des troubles de la marche et de la raideur des jambes, on fait une ponction lombaire qui donne : alb. : 0 gr. 45; lymphocytes : 11,8; réaction de Ravaut positive; Weischbrodt $\pm$, Pandy positif; le B-W est négatif.

Le 13 novembre 1934 : gl. r. : 4.000.000; gl. bl. : 23.700.

Le 29 avril 1935 : gl. r. : 3.760.000; gl. bl. : 14.700.

La paraplégie a été améliorée par les sels d'or.

M. R..., malade du Docteur Plichet, âgé de 62 ans.

Vient consulter le 21 janvier 1933 pour érythrémie dont il serait atteint depuis quinze ans. A été soigné par les rayons X à Varsovie et à Berlin. En 1931, le traitement par les rayons X fait à Berlin aurait amené les globules rouges de 9 millions à 5 millions et demi. L'examen fait en décembre 1932 aurait donné 8 millions et demi de gl. r. et 14.000 gl. bl.

A noter que ce malade a eu autrefois des coliques néphrétiques avec mictions sanglantes et calculs.

A l'examen du 21 janvier 1934 : rate énorme; souffle systolique aortique; T. A. : 14-8; gros ventricule gauche à l'examen radiologique.

Numération globulaire (1) le 31 janvier 1933 : gl. r. : 6.076.000; gl. bl. : 27.700.

On essaie la radiothérapie : le chiffre des hématies a augmenté; le 24 juin : gl. r. : 9.734.000; gl. bl. : 15.100. Le 25 juillet : gl. r. : 8.518.000; gl. bl. : 22.700. En septembre, il y avait encore 7 millions 6.000 gl. r. et 19.000 gl. bl.

On cesse la radiothérapie et l'on donne du chl. de phénylhydrazine à la dose de 10 cgr. par jour pendant trois semaines, puis on laisse le malade sans traitement pendant les trois semaines suivantes. Le 22 novembre 1933 : gl. r. : 5.440.000; gl. bl. : 21.000. On cesse le traitement.

Le 6 mars 1934 : gl. r. : 7.940.000; gl. bl. : 22.200. Le malade reprend de la phénylhydrazine pendant trois semaines à la dose de 10 cgr. par jour, le suspend pendant trois semaines et recommence les trois semaines suivantes, toujours à 10 cgr. par jour. Le 28 avril, on est obligé d'arrêter le traitement à cause d'une crise de colique néphrétique; gl. r. : 6.660.000; gl. bl. : 23.680.

Le 19 mai : gl. r. : 7.740.000; gl. bl. : 26.200; le malade est remis au traitement : 10 cgr. par jour pendant 8 jours, 15 cgr. pendant les 15 jours suivants; repos de trois semaines; ensuite, il devait recommencer la même cure. Mais, après avoir terminé les 8 jours à 10 cgr. et les 15 jours à 15 cgr., le malade vient consulter parce qu'il a eu une hématurie rénale; la numération montre : gl. r. : 3.660.000; gl. bl. : 23.480; on arrête la phénylhydrazine.

Le 29 septembre : gl. r. : 6.260.000; gl. bl. : 21.820. On laisse le malade sans traitement; il a fait, cependant, quelques injections d'insuline conseillées par un médecin à cause d'un petit diabète antérieur (2 gr. 20 de glucose par litre). Le 24 novembre : gl. r. : 5.860.000; gl. bl. : 24.480; le 22 janvier 1935 : gl. r. : 6.300.000; gl. bl. : 30.720; le 12 mars 1935 : gl. r. : 6.620.000; gl. bl. : 24.000; le malade prendra 10 cgr. de chl. de phénylhydrazine pendant trois semaines et se reposera les trois semaines suivantes. Il quitte Paris; aux dernières nouvelles, il aurait près de 7.000.000 de gl. r. et 50.000 gl. bl.

M. D..., 67 ans, malade du Docteur Plichet,

à facès très érythrosique, se plaint de vertiges et de bourdonnements d'oreilles incessants. Il a maigri de 25 kilos et se sent fatigué; il aurait eu une hémoptysie à l'âge de 31 ans; l'examen des crachats aurait décelé des bacilles de Koch. Ses vertiges remontent à cinq ans seulement et s'accompagnent de somnolence.

A l'examen : coloration très rouge du visage, voile du palais rouge et piqueté de petits points hémorragiques; grosse rate. La numéra-

(1) Les examens hématologiques ont été faits au laboratoire d'analyses Carrion.

tion globulaire le 12 juin : gl. r. : 6.500.000; gl. bl. : 16.000; le malade est mis au chl. de phénylhydrazine : 10 cgr. pendant trois semaines.

Le malade part en vacances et ne revient que le 7 septembre : gl. r. : 6.400.000; gl. bl. : 13.500. On donne 10 cgr. pendant deux semaines et 15 cgr. pendant la semaine suivante. Le 15 octobre : le traitement précédent a été fait avec huit jours de retard; le malade revient avec les traces d'un ictère qui aurait été très marqué et qui a commencé le 20^e jour de traitement. Actuellement, 4.450.000 de gl. r. et 13.000 gl. bl., présence de quelques métamyélocytes. Le 22 décembre 1934 : gl. r. : 4.600.000; gl. bl. : 12.000; le malade ne prend pas de phénylhydrazine. Le 26 février 1935 : gl. r. : 6.800.000; gl. bl. : 13.500; on prescrit 10 cgr. de chl. de phénylhydrazine pendant trois semaines, un repos de trois semaines, puis de nouveau 10 cgr. par jour pendant trois semaines.

Le malade revient le 25 avril 1935; il n'a pris son médicament que pendant trois semaines et n'a pas fait la deuxième partie du traitement ordonné; gl. r. : 6.500.000; gl. bl. : 10.000. Il est très amélioré au point de vue subjectif. On prescrit : 8 jours à 10 cgr. par jour, 8 jours à 15 cgr. et 8 jours à 10 cgr.

Mme N..., femme de médecin, malade de M. le Professeur agrégé Mouquin.

C'est une érythrémie avérée avec, souvent, près de 10 millions de globules rouges; elle se plaint surtout de signes d'ordre vago-sympathiques : céphalée, éblouissements, bouffées de chaleur, sueurs très marquées, etc. Elle souffre aussi de ses extrémités; les douleurs sont à type rhumatoïde.

Son mari écrit régulièrement à Paris pour donner des nouvelles de sa femme à M. Mouquin et joint à ses lettres les résultats des examens hématologiques successifs.

Le 20 août 1934 : gl. r. : 9.000.000; gl. bl. : 6.700; hém. : 174,2 %; V. G. : 0,97.

Le 1^{er} septembre, après 12 jours de traitement par le chl. de phénylhydrazine à la dose de 5, puis 10, puis 15 cgr. par jour (2 gr. 85 au total) : les gl. r. sont à 9.520.000; les gl. bl. : 6.400; hém. : 167,1 %; V. G. : 0,87; l'urée du sang : 0 gr. 28. Les urines sont claires, l'albumine indosable. Pas de subictère; pas d'asthénie; l'essoufflement a diminué.

La malade prend ensuite 0 gr. 20 par jour jusqu'au 11 septembre, date à laquelle la dose totale absorbée depuis le début du traitement était égale à 4 gr. 40.

Le traitement est arrêté le 11 septembre parce que la malade était légèrement subictérique et que ses urines sont devenues foncées, rougeâtres; mais la malade se sent beaucoup mieux, et son mari écrit qu'elle « a recouvré son entrain, n'a plus d'essoufflement, et son teint est redevenu normal ».

Quant aux examens de sang, ce n'est que le 13 septembre, deux jours après l'arrêt du traitement, que le nombre des globules rouges est tombé à 6.100.000; le nombre des globules blancs était de 5.200,

avec 81 % de polynucléaires; un normoblaste pour cent globules blancs; hémoglobine : 162,5 %; V. G. : 1,33; urée : 0,38; acide urique : 0,068; cholestérol : 1 gr.; albumines totales du sérum : 79,5.

Enfin, le 26 septembre, on note une augmentation du nombre des globules blancs : gl. r. : 4.480.000; gl. bl. : 14.600; hém. : 114,2 %; V. G. : 1,27.

Le mari écrit, le 15 octobre, que « la malade se trouve fort bien »; le 19 octobre, l'examen du sang donne : gl. r. : 5.860.000; gl. bl. : 7.800.

Le 20 octobre, la malade recommence à prendre du chlorhydrate de phénylhydrazine à raison de 0 gr. 20 tous les deux jours; entre le 20 octobre et le 8 novembre, elle a pris 2 gr. de médicament.

Mais la lassitude, le teint un peu terreux, un peu d'essoufflement, et surtout deux petites lypothymies, font craindre que la dose d'entretien de 0 gr. 20 tous les deux jours soit trop forte.

En effet, l'examen du sang donne : gl. r. : 3.360.000; gl. bl. : 15.800, avec 81 polynucléaires; un normoblaste par 100 gl. bl.; hém. : 69,3 %; V. G. : 1,03.

On supprime la médication le 8 novembre et l'on autorise une alimentation plus substantielle, ce qui ne présente aucune difficulté, parce que la malade a conservé un très bon appétit.

Les urines, qui étaient orange foncé, s'éclaircissent rapidement; pas de trace d'albumine.

La malade ne prend pas de chl. de phénylhydrazine depuis le 8 novembre, mais encore le 6 décembre on trouve : gl. r. : 3 millions 840.000; gl. bl. : 12.300.

A partir du 10 décembre, des bouffées de chaleur, des sueurs, des douleurs rhumatoïdes, redeviennent plus fréquentes; on fait une numération globulaire le 20 décembre : gl. r. : 5.660.000; gl. bl. : 6.700; urée sanguine : 0,45.

On donne 0 gr. 05 de chl. de phénylhydrazine le 16, le 20 et le 25 décembre : les sueurs diminuent d'intensité et de la fréquence, et, dans l'ensemble, la malade se sent très bien.

On continue la dose d'entretien à raison de 0 gr. 05 de médicament tous les 5 jours.

M. K..., 64 ans, soigné par M. le Professeur agrégé Mouquin.

Depuis sa jeunesse, et surtout depuis dix ans, a des poussées congestives du visage; il a toujours été pléthorique; il a des céphalées très fréquentes, très pénibles, empêchant tout travail; elles sont surtout marquées le matin et réveillent le malade avant cinq heures; en plus, la tête est lourde, il y a des troubles de la vue. En 1927 et en 1928, le malade a fait plusieurs accès d'allure apoplectiforme; crises vaso-motrices avec congestion et cyanose de la face, céphalalgie intense, perte de l'équilibre, vomissements, état syncopal; pas de perte de connaissance. En même temps, douleurs intenses dans les membres inférieurs, surtout dans le pied gauche, qui aurait été très rouge pendant les crises. D'ailleurs, ces dou-

leurs des extrémités sont le signe qui gêne le plus le malade, encore actuellement.

On n'a pas fait le diagnostic exact de la nature de ces crises; les douleurs dans les pieds ont été rattachées à l'artérite; on aurait trouvé la suppression de battements de deux pédieuses. Le malade a été soigné à Varsovie et à Berlin. Les numérations globulaires ont déjà montré à cette époque (1928) 5.610.000 gl. r. et 10.600 gl. bl., dont 72 % de polynucléaires.

A Paris, le malade a été soigné pour artériosclérose, artérite des membres inférieurs, etc... Il a pris du citrate de soude, on lui a fait plusieurs séries d'injections de Lipiodol, d'acétylcholine, d'insuline, etc... Surtout, il ne peut se passer ses cachets contenant un peu d'extrait thébaïque et du gardénal.

Lorsque nous le voyons, nous lui demandons un nouvel examen hématologique qui donne (fin janvier 1929) : gl. r. : 6.419.000; gl. bl. : 12.855 (1).

Nous décidons de montrer le malade à M. Mouquin, qui le voit le 17 mars 1930. A l'examen : aucun signe d'insuffisance respiratoire, cardiaque ou hépatique. La T. A. : 15-10, quelques extrasystoles; grosse rate; le foie déborde un peu les fausses côtes; le faciès n'est pas érythrosique, mais les muqueuses sont d'un rouge vif. Le pied gauche, dont souffre le malade, est plus rouge et plus chaud que le pied droit; oscillations : 2 à 3 à gauche, à peine visibles à droite. Le malade précise que les douleurs du pied gauche surviennent d'abord sur le dos du pied, du côté du petit orteil; puis elles atteignent le gros orteil, et l'on avait pensé à la goutte et on lui avait donné de l'atophan, mais pas longtemps. Il ajoute encore qu'en 1927, il a eu des crises gastriques douloureuses avec hématomèses à deux reprises; l'exploration radiologique de l'estomac et du duodénum n'aurait rien révélé.

Le malade est mis au traitement par le chl. de phénylhydrazine. Il prend 5 cgr. par jour pendant 8 jours, puis 10 cgr. les 8 jours suivants (gl. r. : 8.150.000; gl. bl. : 16.100); on continue le traitement pendant 5 jours à 15 cgr. par jour (gl. r. : 7.400.000; gl. bl. : 17.500); trois jours plus tard : gl. r. : 5.250.000; gl. bl. : 26.500. On arrête le traitement le 21 avril.

M. Mouquin revoit le malade le 24 avril : gl. r. : 5.050.000; gl. bl. : 36.000. Grande amélioration; la face et les muqueuses sont pâles; les maux de tête ont diminué et, même, disparu pendant une quinzaine de jours; les douleurs du pied gauche ont complètement disparu; le malade a espacé les prises de cachets antinévralgiques. Il continue à se plaindre d'une certaine maladresse du pied droit; pas de signes pyramidaux; pas de thrombose.

Malgré la cessation du traitement depuis le 21 avril, les hématies continuent à baisser jusqu'au 1^{er} mai : gl. r. : 3.300.000. Les maux de tête ont cessé depuis un mois, mais il y a une sorte de pesan-

(1) Les examens hématologiques ont été faits au Laboratoire du Dr Letulle.

teur dans la nuque et des céphalées légères de courte durée le matin.

Le 20 mai : gl. r. : 4.100.000. Le 27 juin : gl. r. : 5.500.000 et gl. bl. : 11.420; hém. : 100 %; la formule leucocytaire est absolument normale. Pas de dyspnée, pas de troubles gastriques, ni intestinaux; les douleurs dans le pied gauche sont insignifiantes; le pied gauche est plus chaud que le droit; osc. : 3. Le pied droit est moins maladroit; osc. : $\frac{3}{4}$ à 1. Bon faciès. T. A. : 16-10. On prescrit au malade 10 cgr. de chl. de phénylhydrazine deux fois par semaine. Le 28 octobre 1930 : gl. r. : 4.515.000; gl. bl. : 9.080, avec 80,6 de polynucléaires; hém. : 86 %; V. G. : 0,96; pas de formes anormales. Le 21 janvier 1931 : gl. r. : 4.918.000; gl. bl. : 8.190, avec 75 % de polynucléaires; pas de formes anormales; hém. : 90 %; V. G. : 0,92. Le malade revoit M. Mouquin le 3 mars 1931 : il n'a plus de maux de tête; lorsqu'il lit ou écrit, la vue se trouble et il y a une sensation de lourdeur dans la tête. Plus de douleurs dans le pied gauche (osc. : 4); le pied droit est un peu lourd et traîne à la marche (osc. : 1). Pas de dyspnée, urines normales; les muqueuses ne sont pas érythrosiques. La rate a diminué de volume, non palpable. Cœur normal; T. A. : 15 $\frac{1}{2}$ -9 $\frac{1}{2}$.

Le 1^{er} août 1931 : les maux de tête sont revenus, le reste inchangé; les deux pieds sont également chauds; osc. : 4,5 à gauche, 1 à droite.

Le 4 août : gl. r. : 6.120.000; gl. bl. : 12.250, dont 74,5 de polynucléaires; hém. : 94 %; V. G. : 0,80; pas d'éléments anormaux. Le malade continue toujours son traitement d'entretien : 20 cgr. par semaine.

Le 21 septembre : gl. r. : 5.551.000; gl. bl. : 9.080, dont 74,6 % de polynucléaires; hém. : 98 %; V. G. : 0,89.

On revoit le malade le 8 janvier 1932. Il a fait une cure à Bains-les-Bains qui lui a fait du bien; les oscillations des pédieuses sont passées : à gauche, de 4 à 6; à droite, de 1 à 2. Il est parti ensuite à Varsovie où il est resté deux mois; là-bas, on a trouvé : gl. r. : 5.700.000; gl. bl. : 9.000. L'examen suivant, à Paris, donne : 4 millions 920.000 gl. r. et 18.650 gl. bl. avec 83 % de polynucléaires; hém. : 95 %; V. G. : 0,97; pas d'éléments anormaux. Pas de céphalée, pas de douleurs dans les membres inférieurs; un peu de fatigue. T. A. : 14 $\frac{1}{2}$ -9; oscillations des pédieuses; $\frac{3}{4}$ de division à droite; 4,5 à gauche. Le malade se plaint de quelques douleurs fugaces au niveau de l'épigastre.

Le 11 mai 1932 : gl. r. : 4.910.000; gl. bl. : 10.950; hém. : 92 %; V. G. : 0,94.

Le 29 octobre : gl. r. : 5.112.000; gl. bl. : 21.360, dont 80,2 % de polynucléaires.

Le malade ne vient consulter que le 9 novembre 1932. Comme il se sentait très bien à tous les points de vue, il a arrêté lui-même son traitement en juin 1932; mais il a pris soin de se faire faire un examen hématologique tous les deux mois; il a vu que le chiffre de ses globules rouges se maintenait. Actuellement, il se plaint de grande faiblesse, et les maux de tête ont recommencé. Pas de dou-

leurs dans les jambes. Quelques douleurs précordiales et épigastriques. Pas de dyspnée. Oscillations des pédieuses : à droite : 2; à gauche : 4,5. T. A. : 16-8. Nombreuses extrasystoles. La rate est normale, de même que le foie.

Après la consultation du 9 novembre 1932, on n'a plus revu le malade, mais on continuait à recevoir les copies des examens hématologiques du laboratoire, qui les envoyait automatiquement à M. Mouquin. Ceci montrait que M. K continuait à se surveiller.

Comme le taux des hématies se maintenait aux environs de 4.500.000, on a conclu que le malade devait s'administrer lui-même de la phénylhydrazine. Le dernier examen connu était daté du 6 mars 1934 : gl. r. : 4.312.000; gl. bl. : 10.350; hém. : 81 %; V. G. : 0,94; pas d'éléments anormaux.

Enfin, nous avons pu retrouver le malade et l'interroger le 6 mai 1935. Nous avons appris qu'il se portait très bien, n'avait plus jamais de maux de tête, a repris toute son activité; il a fait, l'année dernière, six longs voyages sans que ceux-ci l'aient fatigué. Le seul ennui, c'est la réapparition intermittente de la douleur dans le pied gauche, mais elle est beaucoup plus supportable qu'autrefois et très bien clamée par des cachets d'antinévralgiques banaux. Ce qui nous a le plus frappé, c'est que le malade n'a pris aucun cachet de phénylhydrazine depuis bientôt trois ans. Il savait, paraît-il, que la phénylhydrazine est un médicament dangereux et ne l'aurait jamais prise sans avoir consulté un médecin. Les seuls médicaments qu'il avait pris depuis 1932 étaient le citrate de soude et le lipiodol.

Nous avons demandé au laboratoire Carrion de bien vouloir faire un examen hématologique, et voici ce qu'on trouve actuellement : gl. r. : 6.014.000; gl. bl. : 16.600; hém. : 70 %.

*Quelques autres malades
traités par le Chlorhydrate de Phénylhydrazine
à l'hôpital de la Pitié (service du Professeur Vaquez).*

M. Kn... La dose totale du traitement d'attaque a été de 2 gr. 40. 10 cgr., puis 15 cgr. par jour ont suffi pour abaisser le nombre des globules rouges de 6.000.000 à 3.780.000 et élever celui des leucocytes de 5.100 à 17.600.

La dose d'entretien a été fixée de 20 à 40 cgr. par mois; à certains moments, pour maintenir le nombre des globules rouges entre 4 et 5 millions, on devait porter cette dose à 20 cgr. par semaine.

Le malade a été suivi pendant sept ans; il n'y a eu aucun incident.

M. F... La dose totale du traitement d'attaque a été de 5 gr.; le malade a pris jusqu'à 25 cgr. par jour. La période de montée leucocytaire a été très courte. Dose d'entretien : 20 cgr. par mois.

M. X... Avec 20 cgr. par jour, on est arrivé à abaisser le nombre des globules rouges de 8 millions à 4 millions; la leucocytose est passée de 9.000 à 18.600; la dose d'entretien qui s'est révélée nécessaire et suffisante a été de 20 cgr. deux fois par semaine; si l'on

diminuait cette dose, le nombre des hématies augmentait très rapidement.

M. L... La réduction de 6.700.000 à 3.980.000 a été obtenue avec 15 cgr. par jour; les leucocytes sont montés de 9.800 à 12.700. La dose d'entretien a été de 45 à 60 cgr. par mois.

II. — Acétylphénylhydrazine.

M. B..., malade du Docteur Guérain (de Dijon), âgé de 44 ans, consulte le Professeur Vaquez le 29 mars 1932.

Les troubles dont il se plaint remontent à un an et demi. Le malade, qui a toujours eu le teint très coloré, remarque que la coloration du visage s'est beaucoup accentuée; des douleurs fugaces apparaissent, surtout de la céphalée; il accuse de la somnolence après les repas. Amaigrissement depuis un an. A l'examen, le diagnostic d'érythrémie se présente d'emblée à l'esprit, tant l'aspect du malade est caractéristique : coloration rouge carminée, violacée, par place, du visage et du cuir chevelu, dilatation des veines sous-cutanées; les lèvres, la muqueuse buccale et pharyngée sont d'un rouge caractéristique. La rate est un peu augmentée de volume, mais n'est pas palpable. La T. A. est à 18-9 (Pachon). L'examen hématologique montre : gl. r. : 15.000.000; gl. bl. : 20.000, avec 93 % de polynucléaires; pas de formes anormales. Albuminurie à 0 gr. 50 ‰.

Ce malade a été mis au chlorhydrate de phénylhydrazine le 11 avril 1932; la cure a duré neuf mois sans interruption, pendant lesquels il a pris en tout 36 gr. La polyglobulie a été particulièrement résistante : dès qu'on essayait de diminuer les doses, le chiffre d'hématies augmentait très rapidement. Voici les détails du traitement :

Du 11 avril au 2 mai : 9 cgr. par jour; gl. r. : 14.500.000; gl. bl. : 30.000.

Du 2 au 30 mai : 10, puis 15 cgr. par jour; gl. r. : 13.500.000; gl. bl. : 28.000.

Du 30 mai au 27 juin : 15 et 20 cgr. par jour en alternant les doses; gl. r. : 10.000.000; gl. bl. : 20.000, dont 84 % de polynucléaires; pas de formes anormales; viscosité sanguine : 7,8 (Walter-Hess); albuminurie : toujours 0,50 %. Le malade se trouve mieux depuis le 2 mai : l'érythrose est, cependant, presque aussi marquée qu'auparavant; les conjonctives sont injectées, les muqueuses sont rouges.

Du 27 juin au 1^{er} août : 20 cgr. par jour; gl. r. : 9.500.000; gl. bl. : 15.000.

Du 1^{er} août au 10 septembre : 23 cgr. par jour; gl. r. : 7.400.000; gl. bl. : 20.000; 78 % de polynucléaires. Albuminurie : 15 ‰. Le malade accuse de la douleur spontanée et à la pression à la face interne de la cuisse gauche, sur le trajet de la saphène qui est indiqué par un peu de rougeur. On diminue la dose de chl. de phénylhydrazine.

Du 10 septembre au 8 octobre : 10 cgr. par jour; gl. r. : 5.100.000; gl. bl. : 10.000; polynucléaires : 83,5 %. Le malade est très amélioré; l'apparence est sensiblement normale; il se trouve bien, et la sensation de lassitude générale qu'il avait auparavant a disparu; plus d'albumine dans les urines. A partir du 8 octobre, on donne 10 cgr. quatre fois par semaine, et le 26 novembre on constate que les globules rouges sont montés à 8.500.000; gl. bl. : 10.000; hém. : 170 %; viscosité sanguine : 8. Albuminurie à 0 gr. 35. Le malade est redevenu plus rouge, il a de nouveau quelques douleurs et se sent plus fatigué; ses muqueuses se recolorent.

Du 26 novembre au 27 décembre, on donne 15 et 20 cgr. par jour, alternativement tous les deux jours. Le 27 décembre : gl. r. : 7.270.000; gl. bl. : 30.000; albuminurie : 0 gr. 25. Le malade est redevenu rouge.

Pendant tout ce traitement d'une durée de neuf mois, qui a permis au malade d'ingérer 36 gr. de chlorhydrate de phénylhydrazine, on n'a observé ni ictère franc, ni subictère; il y a eu deux fois, et d'une façon très passagère, de la diarrhée et quelques coliques. La menace d'une thrombose veineuse pendant la période la plus active du traitement (23 cgr. par jour) a pu être écartée grâce à la diminution de la dose journalière.

Après le 27 décembre 1932, le malade cesse de voir son médecin. S'étant rendu compte que le médicament devait être employé à la dose convenable pour obtenir un chiffre déterminé de globules rouges, il s'en remet à lui-même pour la fixation de cette dose. On a appris par la suite qu'à un moment donné il est devenu « pâle » et l'on a pu avoir l'examen hématologique fait le 11 février 1933 : gl. r. : 4.800.000; gl. bl. : 100.000, dont 91 % de polynucléaires; hém. : 100 %; pas d'éléments anormaux; pas d'albuminurie.

On doit faire toutes réserves sur la valeur des doses prescrites de chlorhydrate de phénylhydrazine. Il est possible que le médicament, que le malade se procurait lui-même, n'était pas toujours semblable à lui-même, ce qui constitue une grosse difficulté pour la conduite du traitement.

On perd de vue le malade pendant plus d'un an. Il vient à Paris en septembre 1934 pour consulter M. Vaquez; le taux de ses globules rouges est de nouveau très élevé, et les signes subjectifs sont presque aussi accusés qu'auparavant.

C'est à ce moment que M. Vaquez lui conseille d'essayer le traitement par l'acétylphénylhydrazine. Le produit lui a été envoyé de Paris. Avant le traitement, le 6 octobre 1934, les globules rouges étaient au nombre de 12.500.000, les globules blancs à 10.000, avec 100 % d'hémoglobine; polynucléose à 80,5 %.

Le malade prend les trois premiers jours de la semaine, respectivement, 15 cgr., 15 cgr. et 10 cgr.

Le 15 octobre, neuf jours après le début du traitement, l'examen hématologique donne les résultats suivants : gl. r. : 8.000.000; gl. bl. : 10.000; polynucléose : 86,5 %; hém. : 95 %.

Le malade écrit, le 4 novembre : « J'ai l'impression très nette

que ce nouveau produit est beaucoup plus efficace que le premier; je continue le traitement à la même cadence de 40 cgr. par semaine, cette dose me paraissant être celle qui me convient.»

Comme on n'a plus eu de nouvelles de ce malade, nous lui avons écrit pour lui demander où il en était avec son traitement par l'acétylphénylhydrazine. Il nous répond le 2 juin 1935 :

« ...Le chlorhydrate s'est révélé d'une efficacité irrégulière. D'autre part, il m'a semblé maintes fois que ce produit m'occasionnait des poussées de boutons. Le nouveau produit indiqué par le Professeur Vaquez m'a semblé, à ses débuts, plus efficace et plus régulier. Mais, depuis, je suis revenu de ma bonne impression. Cependant, je crois plutôt que je n'ai pas eu ici le même produit. Quoi qu'il en soit, je continue mon traitement au petit bonheur (*sic*). »

Malheureusement, le malade ne nous a donné ni les chiffres des dernières numérations globulaires, ni les doses d'acétylphénylhydrazine qu'il prend. On voit d'ailleurs, d'après sa lettre, qu'il ne doit pas suivre un traitement bien méthodique.

M. W... est soigné par le Professeur Vaquez et le Docteur Parvu pour l'érythrémie constatée par hasard. Le malade a quelques céphalées, des bouffées de chaleur, de la lourdeur dans la tête, mais c'est surtout l'augmentation progressive de la rougeur caractéristique de la face, phénomène ayant frappé l'entourage du malade, qui motive la première consultation.

La première numération globulaire n'a montré d'ailleurs qu'une polyglobulie assez restreinte : 5.670.000 gl. r. et 9.000 gl. bl., dont 44,5 % seulement de polynucléaires (11 juillet 1933) (1).

Ce malade a commencé son traitement, comme le précédent, par le chlorhydrate de phénylhydrazine. Il a pris, deux jours par semaine, 5 cgr., puis 10 cgr., enfin 15 cgr., sans que ces doses aient donné des résultats nets; la polyglobulie avait plutôt tendance à augmenter : le 27 octobre, il y avait 5.900.000 gl. r. et 9.150 gl. bl. (52 % de polynucléaires).

Le 6 février 1934 : gl. r. : 6.120.000; gl. bl. : 11.850; polynucléaires : 44 %. A partir de ce moment, le malade prend 20 cgr. deux fois par semaine.

Le 14 février : gl. r. : 5.760.000; gl. bl. : 12.000; polynucléaires : 50,6 %.

Le 27 février : gl. r. : 4.650.000; gl. bl. : 7.800; polynucléaires : 52 %.

On diminue la dose de 5 cgr. : 15 cgr. deux, puis trois fois par semaine, et l'on arrive à maintenir le chiffre des hématies à 4.500.000 en moyenne. Le 9 juin 1934 : gl. r. : 4.850.000; gl. bl. : 6.300; polynucléaires : 46 %.

Le traitement est suivi ensuite irrégulièrement. Le 4 septembre, on trouve : gl. r. : 5.080.000; gl. bl. : 6.300; polynucléaires : 59 %.

(1) Les examens hématologiques ont été faits dans le laboratoire de M. le Professeur agrégé Aubertin, à la Pitié.

Le malade a été amélioré au point de vue subjectif; la coloration du visage est devenue beaucoup moins rouge; cependant, à certaines périodes, surtout en été, l'érythrose et les signes fonctionnels s'accroissent, malgré un chiffre d'hématies légèrement au-dessous de 5 millions.

On institue le traitement par l'acétylphénylhydrazine le 26 septembre 1934, après l'examen hématologique qui a montré 5 millions 500.000 globules rouges.

Le malade prend 15 cgr. trois fois par semaine.

Le 5 octobre : gl. r. : 3.840.000; gl. bl. : 3.900; polynucléaires : 38 %.

On arrête la phénylhydrazine pour la reprendre le 16 octobre; à ce moment, il y a déjà 5.250.000 gl. r. et 9.000 gl. bl., dont 46 % de polynucléaires. Le malade prend 30 cgr. d'acétylphénylhydrazine par semaine pendant toute la fin de l'année 1934 :

Le 23 octobre : gl. r. : 4.430.000; gl. bl. : 8.100; polynucléaires : 59 %;

Le 30 octobre : gl. r. : 4.840.000; gl. bl. : 6.600; polynucléaires : 63 %;

Le 13 novembre : gl. r. : 5.090.000; gl. bl. : 6.900; polynucléaires : 47 %;

Le 28 novembre : gl. r. : 5.000.000; gl. bl. : 9.150; polynucléaires : 55 %;

Le 21 décembre : gl. r. : 4.760.000; gl. bl. : 3.900.

Le malade se sent très bien. Comme il n'a pas le temps de venir aux examens hématologiques, il suspend son traitement et ne prend plus d'acétylphénylhydrazine depuis janvier 1935. Il trouve que ce médicament lui a fait plus de bien que le chlorhydrate, bien que le niveau atteint par le taux des hématies avec les deux dérivés de la phénylhydrazine ait été à peu près le même.

On a revu le malade le 4 juin 1935. Il a 5.250.000 globules rouges et 6.000 globules blancs, 85 % d'hémoglobine; la valeur globulaire est de 0,80. Il se sent bien dans l'ensemble, mais a des céphalées intermittentes, des bouffées de chaleur et les autres malaises qu'il avait avant le traitement par la phénylhydrazine. Il n'a pas pris ce médicament depuis cinq mois.

M. Ben..., 52 ans, vient trouver M. Mouquin à la Pitié le 15 novembre 1934. Il est envoyé par la Clinique Chirurgicale de la Salpêtrière, où il a été soigné, il y a quatre mois, pour une gingivorragie abondante. Ses gencives ont saigné pour la première fois il y a deux ans, et les saignements se répètent depuis assez souvent. L'examen hématologique fait il y a quatre mois a montré qu'il s'agissait d'une polyglobulie avec 7.650.000 globules rouges. A part cela, le malade n'a aucun autre signe alarmant. A l'examen, la rate est grosse et déborde les fausses côtes de deux travers de doigt; pas de faciès érythrosique; les muqueuses sont normales; la tension artérielle est à 12-8. Le malade n'a suivi jusqu'ici aucun traitement.

Le 15 novembre : gl. r. : 8.070.000; gl. bl. : 17.600. On donne

10 cgr. d'acétylphénylhydrazine pendant six jours; le 22 novembre : gl. r. : 8.120.000; gl. bl. : 22.500; hém. : 90 %; V. G. : 0,55.

Le malade prend ensuite 15 cgr. d'acétylphénylhydrazine pendant 5 jours; le 30 novembre : gl. r. : 7.640.000; gl. bl. : 25.050; hém. : 95 %; V. G. : 0,62. On le laisse à 15 cgr. par jour encore pendant 4 jours. Le 7 décembre : gl. r. : 6.940.000; gl. bl. : 18.300; hém. : 90 %; V. G. : 0,64. Le traitement est continué à 15 cgr. par jour jusqu'au 21 décembre; gl. r. : 6.680.000; gl. bl. : 18.000; hém. : 90 %; V. G. : 0,65. On laisse toujours les 15 cgr. d'acétylphénylhydrazine par jour. Le 29 décembre : gl. r. : 5.040.000 gl. bl. : 45.000 hém. : 70 %; V. G. : 0,70. Le traitement est arrêté.

Le 4 janvier 1935 : gl. r. : 5.080.000; gl. bl. : 32.850; hém. : 80 %; V. G. : 0,78. On prescrit 15 cgr. d'acétylphénylhydrazine quatre fois par semaine.

Le 18 janvier 1935 : gl. r. : 4.310.000; gl. bl. : 11.850; hém. : 80 %; V. G. : 0,92. Le traitement est supprimé.

On revoit le malade le 15 mars 1935 : il a 5.940.000 globules rouges, 15.300 globules blancs, 85 % d'hémoglobine et la valeur globulaire est à 0,71.

On n'a pas revu le malade depuis le 15 mars. Il a pris 6 gr. 15 d'acétylphénylhydrazine en deux mois; le chiffre des globules rouges est descendu de 8.070.000 à 4.310.000; il est remonté de 4.310.000 à 5.940.000 en 56 jours.

Presque tous les malades dont les observations viennent d'être résumées ont été très améliorés par la phénylhydrazine et ont pu être maintenus en bon état de santé. Un seul, M. B..., grand polyglobulique (15.000.000), a été très résistant, ce qui a nécessité une durée de traitement d'attaque particulièrement prolongée (9 mois), pendant laquelle le malade a pris une dose totale de 36 gr. de chlorhydrate de phénylhydrazine; le chiffre des globules rouges est passé de 15.000.000 à 5.100.000, d'une façon très passagère d'ailleurs, car les hématies augmentaient de nombre très rapidement dès que l'on diminuait la dose.

L'acétylphénylhydrazine semblait agir très bien au début, puisque 40 cgr. de ce produit par semaine ont permis d'abaisser le chiffre des globules de 12.500.000 à 8.000.000 en 9 jours. D'autre part, elle ne donnait pas au malade d'éruptions comme le chlorhydrate.

Malheureusement, ce malade habitait la province et n'a pu être suivi de près; nous ne connaissons pas les doses d'acétylphénylhydrazine qu'il avait prises par la suite. Il semble, d'après la lettre du malade, que l'activité de cette drogue n'a pas toujours été égale à elle-même.

Aucun des malades traités n'a eu de signes d'atteinte hépatique ou rénale ni au cours, ni après le traitement; quelques-uns ont eu un peu de subictère au moment où l'hémolyse a été assez forte.

D'autres ont fait une chute rapide des hématies qui a déterminé

une anémie passagère (Fr..., R..., Rp..., Dj... avec le chlorhydrate; Br... avec l'acétylphénylhydrazine).

Si l'on relit les observations, on constate que ce genre d'incident arrivait toujours dans les cas où les doses avaient été augmentées trop rapidement ou lorsque le traitement n'avait pas été suspendu au moment où le chiffre des globules arrivait au voisinage de 5.000.000.

Le malade Ben..., qui était surveillé de très près par des examens hématologiques répétés, a vu ses hématies diminuer de nombre très progressivement de 8.070.000 à 5.040.000 en 44 jours et avec une dose totale de 4 gr. 95 d'acétylphénylhydrazine. Au début du traitement, l'hémolyse a été très paresseuse, mais on n'a pas augmenté la dose journalière de 15 cgr. parce que la leucocytose a été précoce (17.600 au début, 25.050 quinze jours plus tard après une dose totale de 1 gr. 35).

Chez le malade K..., qui prenait du chlorhydrate de phénylhydrazine, le premier arrêt du traitement a été effectué au moment où il y avait 5.250.000 globules rouges; neuf jours plus tard, il n'y avait plus que 3.300.000; si l'on avait continué le traitement, il est presque certain que le malade aurait eu des accidents sérieux.

La même remarque peut être faite à propos des malades Pa..., N..., etc.

La leucocytose a été rarement tardive, survenant après la chute des globules rouges. Lorsqu'elle a été précoce, elle a toujours permis de prévoir le début de l'hémolyse. On la constate au cours du traitement par les deux dérivés de la phénylhydrazine. Elle s'accompagne toujours de l'augmentation du nombre des polynucléaires; la polynucléose a été constatée même chez le malade Br..., dont le nombre des leucocytes diminuait au cours du traitement.

La durée de l'amélioration obtenue dépend de plusieurs facteurs: les vieilles polyglobulies ne rétrocedent pas pour longtemps; la même remarque concerne les très grands érythrémiques, auxquels il faut donner le médicament aux doses d'entretien presque infiniment (10 à 50 cgr. par semaine) si l'on veut éviter les rechutes. Il semble que les rechutes précoces peuvent se voir au cours du traitement avec les deux dérivés de la phénylhydrazine.

Nous n'avons pas suffisamment d'observations pour pousser plus loin la comparaison entre ces deux dérivés en ce qui concerne leur valeur thérapeutique. Le seul fait que nous avons constaté, c'est que l'acétylphénylhydrazine est mieux supportée par les deux malades qui ont eu de l'intolérance digestive ou cutanée au chlorhydrate; d'autre part, les sujets qui ont pris successivement les deux dérivés (W..., Br...) déclarent avoir été plus améliorés par l'acétylphénylhydrazine; cette amélioration ne coïncidait d'ailleurs pas toujours avec la baisse du nombre des globules rouges.

CONCLUSIONS

Il existe actuellement de nombreuses observations d'érythrémiqnes soignés avec succès par la phénylhydrazine. Après les avoir étudiées, ainsi que celles que nous venons de résumer, nous aboutissons aux conclusions suivantes :

1° Les dérivés de la phénylhydrazine sont très toxiques et doivent être maniés avec l'extrême prudence; néanmoins, c'est la phénylhydrazine qui permet d'obtenir les meilleurs résultats dans le traitement de la maladie de Vaquez; les accidents dûs à l'intoxication peuvent et doivent être évités.

2° Les dérivés de la phénylhydrazine ne doivent être jamais prescrits:

a) Aux malades qui ne peuvent ou ne veulent se soumettre à une surveillance médicale et à des examens hématologiques répétés pendant la durée du traitement d'attaque;

b) Aux personnes dont le foie ou les reins révèlent à l'examen clinique ou biologique des signes d'insuffisance;

c) Aux personnes ayant dépassé la soixantaine ou souffrant d'une tare viscérale sérieuse.

3° Le produit employé doit être absolument pur et fraîchement mis en cachets ou en capsules.

4° Le traitement doit être commencé par de petites doses (5 cgr.); celles-ci ne seront augmentées que très progressivement.

5° L'apparition de la leucocytose avec polynucléose a une importance capitale pour la direction du traitement d'attaque ;elle fait prévoir l'imminence de l'hémolyse et, si elle est importante, doit faire suspendre momentanément le traitement.

6° La dose d'entretien doit-être établie par tâtonnements, suivant les réactions du malade.

7° Le traitement doit être suspendu systématiquement,

lorsque le taux des hématies se rapproche du chiffre voisin de 5 millions; les examens hématologiques ultérieurs indiqueront s'il faut continuer la même dose qu'auparavant ou la diminuer.

En confrontant les résultats obtenus par les deux dérivés de la phénylhydrazine, d'une part, expérimentalement chez le rat et le lapin, d'autre part, en clinique chez les érythrémiqnes, nous arrivons aux conclusions suivantes:

1° L'acétylphénylhydrazine a, sur le chlorhydrate de phénylhydrazine, trois avantages incontestables:

a) Un avantage chimique: elle est plus stable et se conserve mieux;

b) Un avantage expérimental: elle est moins toxique que le chlorhydrate à dose égale ou, même, un peu supérieure; le rat résiste mieux à l'acétylphénylhydrazine, cette résistance étant démontrée par la valeur de la dose mortelle et par l'intensité de la poussée réticulocytaire plus accentuée au cours de l'anémie aiguë par l'acétylphénylhydrazine.

Ces avantages suffisent pour donner la préférence à l'emploi de l'acétylphénylhydrazine en pratique.

2° Il reste un doute, quant à la durée de l'amélioration obtenue avec l'acétylphénylhydrazine en clinique. Les observations sont encore trop peu nombreuses pour permettre une conclusion.

3° Quoi qu'il en soit, dans l'état actuel de la question, l'acétylphénylhydrazine doit être employée aux mêmes doses et avec la même prudence que le chlorhydrate.

L'avenir seul pourra montrer si l'acétylphénylhydrazine a des avantages thérapeutiques réels et si sa posologie doit-être distincte de celle du chlorhydrate de phénylhydrazine.

Vu : *Le Doyen,*
ROUSSY

Vu : *Le Président de Thèse,*
CLERC

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Soc. française d'Hématologie, 2 déc. 1931). — Erythrémie. (*Revue générale de Clinique et de Thérapeutique*.)
- ALLEN (E. V.). — Presentation of case of polycythemia treated with phenylhydrazin hydrochlorid over long period. (*Proc. Staff. Med., Mayo Clin.*, 4 juillet 1928.)
- ALLEN (E. V.) and BARKER (N. W.). — Experiments with phenylhydrazin; III. Pathologic anatomy. (*Ann. Int. Med.*, mars 1925.)
- ALLEN (E. V.) and GIFFIN (H. Z.). — Experiments with phenylhydrazin; I. Studies on the blood; II. Studies on renal and hepatic function and erythropoiesis. (*Ann. Int. Med.*, mars 1928.)
- ALPIN (K. R. Mc.) and EDSALL (K. S.). — Polycythemia vera; 10 cases treated with phenylhydrazin and radiation. (*New-York State J. Med.*, 1933, n° 33.)
- ALTNOW (H. O.) and CAREY (J. B.). — A case of polycythemia vera treated with phenylhydrazin hydrochlorid with special reference to changes in blood morphology. (*J. Lab. and Clin. Med.*, mars 1927.)
- ARRAK. — Polyglobulie expérimentale chez le lapin par la pyrodine et toluylènediamine. (*Zeitschr. für Klin. Mediz.*, 1927.)
- AVERY (H.). — Anémie consécutive à l'érythrémie. (*The Lancet*, 1930, p. 342.)
- BARKER (N. W.). — Polycythemia vera and chronic pulmonary disease. (*Arch. of Int. Med.*, janv. 1930.)
- BARTA. — Beitrag zur Entstehung der Thrombose bei Polyzytämie nach Phenylhydrazinbehandlung. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1928, p. 185.)
- BECLERE. — Traitement de l'érythrémie par les rayons X. (*Bull. Acad. Méd.*, Paris, 21 février 1922.)
- BODANSKY (M.). — The action of hydrazine and some of its derivatives in producing liver injury, as measured by the effect on laevulose tolerance. (*J. of biol. Chem.*, janv. 1924.)
- The effect of compounds related to hydrazine in producing anhydria and experimental anemia. (*J. Pharm. et Exper. Therap.*, mars 1943.)
- BODANSKY (M.), MARR (W. L.) and BRINDLEY (P.). — An experimental study of the action of phenylhydrazine hydrochloride and acetylphenylhydrazine (pyrodine) with reference to the use of these compounds in polycythemia. (*Am. J. Clin. Path.*, 4 sept. 1932.)
- BRATLEY (F. G.), BURROUGHS (H. H.), HAMILTON (D. M.) and KERN (C.). — The effect of pyrocin poisoning on the blood and hemolytotoxic system, with especial reference to the formation of Heinz-Ehrlich bodies in vivo and in vitro. (*Am. Journ. Med. Sc.*, nov. 1931.)

- BROWN (G. E.) and GIFFIN (H. Z.). — The treatment of polycythemia vera (Erythremia) with phenylhydrazine. (*Arch. Int. Med.*, sept. 1926.)
- BRYAN (A. W.). — Malignant hypertension; polycythemia vera, tr. Assu. Res. and Ex-res. (*Physicians The Mayo Clinic*, 1927, n° 8.)
- CARNOT (P.), CAROLI (J.) et COPPO (M.). — Les érythémies hyper-chlorhydriques. (*Paris Médical*, 6 avril 1935.)
- CONNERY (J. E.). — Phenylhydrazin hydrochlorid and diep X-ray radiation in polycythemia vera. (*M. Clin. North America*, May 1931.)
- COYON-WILLEMEN (A.), CLOZ et Mlle BRUN. — Un cas de tuberculose de la rate accompagnée de polyglobulie. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 janv. 1927.)
- DETRE. — Anémie consécutive à l'érythémie traitée par l'irradiation de la rate et de la moelle osseuse. (*Mediz. Klinik*, 20 août 1926.)
- DUVOIR (M.) et BERNARD (J.). — Maladie de Vaquez. Traitement par la phénylhydrazine. Ictère. Etude de la viscosité sanguine. (*Le Sang*, 1933, n° 7.)
- EAST (T.). — Polycythemia vera treated with phenylhydrazin. (*Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 13 déc. 1929.)
- ENGEL (M.). — Traitement de la maladie de Vaquez par la phénylhydrazine. (*Med. Klin.*, 30 oct. 1931.)
- EPPINGER et KLOSS. — Zur Therapie der Polyzytämie. (*Therap. Monatschr.*, 1918.)
- EVANS (T. S.). — Traitement de la polycythémie par la phénylhydrazine. (*New York State J. Med.*, 15 juin 1932.)
- FALCONER (E. H.). — Treatment of polycythemia. Reticulocyte response to venesection, phenylhydrazin and radiation. (*Ann. Int. Med.*, août 1933.)
- FEILING (A.). — (*Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 1931, p. 927.)
- FIESSINGER (N.) et LAUR (C.). — Recherches sur l'intoxication par la phénylhydrazine sur le lapin. (*Soc. Franç. d'Hématologie*, 2 déc. 1931; *Le Sang*, 1932, n° 6.)
Les réticulocytes. (*Biologie Médicale*, 1934.)
- FIESSINGER (N.) et THAYER-MONTGOMERY (A.). — Les altérations hépatiques dans l'intoxication expérimentale par la phénylhydrazine. (*Soc. Française d'Hématologie*, 3 févr. 1932.)
- GAISBOCK. — Diagnose und Therapie der primären Polycythemie. (*Klin. Wochenschr.*, 9 avr. 1923.)
- GAWRILOW. — (*Fol. haem.*, t. XXXVIII, p. 216, 247.)
- GAZZOTTI (T.). — Morbo di Vaquez, e cura colla Fenilidrazina. (*Cuore et circolazione*, janv. 1930.)
- GIFFIN (H. Z.). — Case of polycythemia vera (phenylhydrazin hydrochlorid). (*Med. Clin. North America*, May 1929.)
- GIFFIN (H. Z.) and ALLEN (M. D.). — Complete control of polycythemia vera by phenylhydrazine. (*Amer. Journ. of Med. Sc.*, janvier 1933; *Brit. Med.*, 1^{er} avril 1933.)

- GIFFIN (H. Z.) and CONNER (H. M.). — The Untoward effects of treatment by phenylhydrazin hydrochlorid. (*J. Am. Med. Ass.*, 4 mai 1929.)
- GOFFIN et ZANEN. — De l'emploi du chlorhydrate de phénylhydrazine dans les polyglobulies pulmonaires. (*Le Scalpel*, 29 août 1931.)
- GRAM (H. C.). — Traitement de la polycythemia vera par la phénylhydrazine. (*Hospitalstid*, 5 août 1926.)
- HARE (D. C.). — Splenomegalic polycythemia treated with minimal doses of phenylhydrazin. (*Proc. of the Royal Soc. of Med.*, février 1933.)
- HAYASHI (K.). — Anémie expérimentale avec la phénylhydrazine chez le cobaye. (*Comptes rendus de la Soc. de Biol.*, 19 mars 1926.)
- HOFHEINTZ (G.). — Quatorze cas d'érythémie traités par les Rayons X et la phénylhydrazine. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, fév. 1929.)
- HOLLANDER. — Sympt. und Therapie der Polycythämie. (*Wiener Arch. f. inn. Med.*, 1925, p. 283-328.)
- HOUCHE. — Transformation myéloïde localisée à la moelle sternale et à la rate dans un cas d'érythémie. (*L'Echo Médical du Nord*, 1935, n° 3.)
- HUFFMAN (L. D.). — Metabolic studies in the treatment of polycythemia vera with phenylhydrazin. (*Arch. Int. Med.*, mai 1927.)
- HURVITZ (S. H.) and LEVITIN (J.). — Value of phenylhydrazine in polycythemia vera. (*Am. J. Med. Sc.*, mars 1929.)
- JURGENS (R.) and BOCH (K.). — Prédisposition aux thromboses dans la polyglobulie. (*Deutsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1934, p. 626.)
- KAMINER (S.) and ROHNSTEIN (R.). — Ueber Phenylhydrazin Anämie. (*Berl. Klin. Wochenschr.*, 30 juillet 1900.)
- KENNEDY (A. M.). — Untoward effect (hemolytic crisis) of phenylhydrazine hydrochloride in polycythemia. (*Brit. Med. J.*, 14 avr. 1934.)
- KIRALY (J.). — Interprétation clinique des réticulocytes dans les états infectieux. (*La Presse Médicale*, 1933, n° 104.)
- KLUMPP (T. G.) et HERTIG (A. T.). — Erythémie et leucémie myéloïde. (*The Am. J. of the Med. Sc.*, fév. 1932.)
- KRAFKA (J.). — Uric acid, reticulocyte and erythrocytes after hemolysis by phenylhydrazin hydrochlorid. (*J. Biol. Chem.*, mars 1930.)
- MACAREVITCH (O. B.). — Un cas de polyglobulie transformée en anémie avec état leucémoïde. (*Klinitscheskaia Medizina*, 1929.)
- MACKAY (N.). — Phenylhydrazine hydrochloride in 2 cases of polycythemia vera. (*The Lancet*, 13 avr. 1929.)
- MARCHAL (G.), MALLET (L.), SOULIE (P.) et GRUPPER (Ch.). — (*Soc. Française d'Hématologie*, 5 mars 1935.)
- MELLER (N.). — Deux cas d'érythémie traités par la phénylhydrazine. (*Polska Gazeta Lekarska*, 13 fév. 1927.)

- MORAVITZ et PRATT. — Einige Beobachtungen bei experimentellen Anämien. (*Müncher med. Wochenschr.*, sept. 1908.)
- NAMARA (D. N. Mc.). — Phenylhydrazin poisoning; report of a case. (*The J. of the Am. Med. Ass.*, 24 janv. 1931.)
- OWEN (Tr.). — A case of polycythemia vera with special reference to the familiar features and treatment with phenylhydrazin. (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, août 1924.)
- The treatment of erythremia with phenylhydrazin. (*J. of Am. Med. Ass.*, 26 déc. 1925.)
- PAGNIEZ (P.), ROUQUES (L.), SOLOMON et BARDIN. — Le traitement par les rayons X des polyglobulies et spécialement de certaines polyglobulies secondaires. (*La Presse Médicale*, 4 janv. 1930.)
- PARKES (F.), WEBER and EAST (T.). — Treatment of polycythemia with phenylhydrazine. (*Proc. of Royal Soc. Med.*, févr. 1930.)
- PASCHKIS (K.) et TAYLOR (G.). — Les effets antianémiques du foie dans les anémies toxiques expérimentales. (*Klin. Wochenschr.*, 27 oct. 1934.)
- PETRANYL (G.). — Effets de la phénylhydrazine et du nitrate de soude dans les polycythémies. (*Magyar orvosi arch.*, n° 29, 1928.)
- PÉTREQUIN. — Hématies à granulations vitales. (*Revue générale, « Gazette des Hôpitaux »*, 22 mars 1930.)
- RAVAULT (P.-P.), BERTRAND (P.) et CLAVEL. — Maladie de Vaquez à début érythromélagique. Influence du traitement par la phénylhydrazine. (*Soc. Méd. Hôp. de Lyon*, 28 mars 1933.)
- RIST et KINDBERG. — Un cas de kyste hydatique de la rate avec polyglobulie. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris.*)
- RIVOIRE (R.). — Phénylhydrazine et polyglobulie. (*La Presse Médicale*, 4 sept. 1929.)
- RYLE. — Five cases of erythremia, with a note on treatment with phenylhydrazine hydrochloride. (*Guy's Hospital Bull.*, 1926.)
- RYSER (H.). — Beitrag su Path. und Therapie der Polycythemia vera. (*Schweitz. Med. Wochenschr.*, 1924.)
- SABRAZES (J.). — (*Journal Médical Français*, nov. 1920.)
- SCHALCK (M.). — Polycythémie et tuberculose splénique. (*Thèse de Paris*, 1927.)
- SCHUR (H.). — Causes, formes et traitement de l'érythrémie. (*Wien. Klin. Wochenschr.*, 7 avr. 1927.)
- HOPPE-SEILER et GEORG. — Ueber die Wirkung der Phenylhydrazin auf den Organismus. (*Zeitschr. f. physiol. Chemie*, p. 34-39, 1885.)
- STEALY (C. L.). — Polycythemia vera; report of a case. (*J. Am. Med. Ass.*, 21 avr. 1928.)
- Polycythemia vera; report of a case treated with phenylhydrazin hydrochlorid over period of seven and one-half years. (*J. Am. Med. Ass.*, 14 mai 1932.)

- STOLKIND. — Polycythemia vera (Vaquez's disease) treated by Bensol, Roentgentherapy and phenylhydrazine. Complications. (*Proc. of the Royal Soc. of Med.*, 13 mars 1931.)
- STONE (C. T.), HARRIS (T. H.) et BODANSKY (M.). — Treatment of polycythemia vera; 2 cases. (*J. Am. Med. Ass.*, 12 août 1933.)
- STRASBURGER. — Zur Behandlung der Polyzytämie. (*Ther. Monatschr.*, 1921, n° 35.)
- TASCHENBERG (E. W.). — Ueber die Behandlung der Polyzytämie mit Phenylhydrazin. (*Deutsch. Med. Wochenschr.*, 7 juillet 1921.)
- VAQUEZ (H.). — Cyanose de forme spéciale s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante. (*Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 7 mai 1892.)
- VAQUEZ (H.) et MOUQUIN (M.). — Traitement de l'érythrémie par le chlorhydrate de phénylhydrazine. (*Bull. Mém. Acad. Méd. Paris*, 7 mai 1929.)
- Le traitement de l'érythrémie par la phénylhydrazine. (*Le Sang*, 1932, n° 6.)
- Traitement de l'érythrémie (maladie de Vaquez) par la phénylhydrazine. (*La Presse Médicale*, 1934, n° 53.)
- VILLANOVA (G.). — Maladie de Vaquez. (*Gior. med. di Alto Adige*, mars 1934.)
- WARBOURG (O.), KUBOVITZ (F.) und CHRISTIAN (W.). — Ueber die Wirkung von Phenylhydrazin und Phenylhydroxylamine auf den Stoffwechsel der roten Blutzellen.
- WEBER (F. P.) et BODE (O. B.). — Traitement de l'érythrémie. (*Klin. Wochenschr.*, 29 nov. 1930.)
- WELLS (G.). — The pathological anatomy of hydrazine poisoning. (*The Journ. of Exper. med.*, mai 1928, n° 10.)
- ZIMMERMANN (O.). — Contribution à la clinique de l'érythrémie transformée en leucémie. (*Klin. Wochenschr.*, 12 mai 1934.)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
ETUDE CLINIQUE	13
ETUDE EXPÉRIMENTALE	47
PROTOCOLES EXPÉRIMENTAUX	75
OBSERVATIONS CLINIQUES	85
CONCLUSIONS	103
BIBLIOGRAPHIE	105

